

Helsingin Yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Pieneläinten sisätautien oppiaine

Kissan astma

*Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma -
Kirjallisuuskatsaus*

Kaisa Kormilainen

2019

Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author Kaisa Kormilainen			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Kissan astma			
Oppiaine - Läroämne - Subject Pieneläinten sisätautioppi			
Työn laji - Arbetets art - Level Lisensiaatin tutkielma	Aika - Datum - Month and year 12.04.2019	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 29	
<p>Tiivistelmä - Referat – Abstract</p> <p>Lisensiaatin tutkielmani aihe kissan astma käsittelee kirjallisuuskatsauksen muodossa kliinisessä työssä hyvinkin yleistä, mutta haastavasti diagnosoitavaa kissojen yleisimpiin alahengitystiesairauksiin lukeutuvaa sairautta. Kissa on ainoa eläin, jolla esiintyy samankaltaista astmasyndroomaa kuin ihmisellä. Astmaan liittyy tyypillisesti keuhkojen eosinofiilinen tulehdus, spontaani hengitysteiden supistuminen eli bronkokonstriktio ja hengitysteiden rakenteelliset muutokset.</p> <p>Haastavaa kissan astman diagnosoinnista tekee se, että kliiniset oireet ovat hyvin samanlaisia useassa muussakin keuhkosairaudessa. Kliinisinä oireina tavataan usein yskä, hengityksen vinkuminen ja ajoittaiset hengenahdistuskohtaukset, jotka johtuvat ärsykkeen tai allergeenin laukaisemasta bronkokonstriktiosta.</p> <p>Tavalliset diagnostiikan välineet kuten verinäytteet tai röntgenkuvaus eivät johda varmaan diagnoosiin. Diagnostiikassa voidaan käyttää apuna keuhkohuuhtelunäytteen (BAL) ottoa. Näyte voidaan kerätä bronkoskopian avulla tai ilman. Keuhkohuuhtelunäytteenotto on suhteellisen harvinaista, mutta indikoitua esimerkiksi silloin, kun potilas ei vastaa oletusdiagnoosin mukaiseen hoitoon. Kissan astman diagnosointi perustuukin suurelta osin muiden differentiaalidiagnoosivaihtoehtojen poissulkuun ja monesti turvaudutaan infekti- ja kasvainmahdollisuuden poissulun jälkeen hoitokokeiluun.</p> <p>Kissan astmaa on tutkittu paljon koekissoilla, joille on indusoitu astma tietyn allergeenin avulla. Kissoille on saatu aikaan samanlainen oirekuva ja keuhkohuuhtelunäytteen inflammaatiokuva kuin kliinisesti sairailta kissoilla. Diagnosoinnin ja hoidon tutkimisen välineinä on koekissoilla käytetty mm. keuhkopletysmografiaa, missä ilmatiiviissä kammiossa mitataan uloshengitysaikaa sekä sisään- ja uloshengityksen huippuvirtauksia.</p> <p>Astman hoito perustuu tulehduksen lievittämiseen glukokortikoidien avulla ja hengitysteitä avaaviin lääkkeisiin. Akuutissa astma-kohtauksessa avaavat lääkkeet ovat ensisijaisia ja kroonisessa hoidossa glukokortikoidit. Tutkimusta tehdään myös parantavista lääkkeistä, kuten mesenkymaalisista kantasoluista ja allergeenispesifisestä immunoterapiasta.</p> <p>Tämän tutkielman tarkoitus on käsitellä kissan astman tämänhetkinen tietämys tutkimusten osalta ja painottaa tärkeimpiä ja ensisijaisia diagnostisia keinoja sekä hoitovaihtoehtoja. Tutkielmassa käydään läpi myös astmaa sairastavan kissan anestesia ja lääkevalintoja sen mahdollisen turvalliseen toteuttamiseen.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords Kissa, astma, kissan astma, alahengitysteiden sairaudet			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s) Thomas Spillman ja Minna Rajamäki			

Sisällys

1 JOHDANTO.....	1
2 KISSAN ASTMA.....	3
2.1 Määritelmä	3
2.2 Etiologia	3
2.3 Patogeneesi	4
2.4 Koekissoille aiheutettu astma	5
2.5 Kliiniset oireet ja yleistutkimuksen löydökset	6
2.6 Diagnosointi.....	6
2.6.1 Differentiaalidiagnoosit.....	7
2.6.2 Tärkeimmät diagnostiset toimenpiteet.....	9
2.6.3 Muut diagnostiset keinot	12
2.7 Astmakissan anestesia.....	15
2.8 Astman hoito	18
2.8.1 Akuuttihoito	18
2.8.2 Kroonisten oireiden hoito	19
2.8.3 Inhalaattorin käyttö.....	25
2.8.4 Ei-lääkinnällinen hoito.....	26
3 POHDINTA	28
4 LÄHTEET	30

1 JOHDANTO

Astman esiintyvyys kissapopulaatiossa on noin 1-2 % luokkaa (Padrid 2009). Astmaa sairastavien kissojen keski-ikäksi on tutkimuksesta riippuen saatu 5-9 vuotta (Corcoran ym. 1995, Dye ym. 1996, Adamama-Moraitou ym. 2004, Foster ym. 2004, Stursberg ym. 2010). Sukupuolipredispositio on kyseenalainen, sillä osa tutkimuksista mieltää naaraat edustetuimmaksi (Moise ym. 1989, Dye ym. 1996), osa urokset (Corcoran ym. 1995, Stursberg ym. 2010) ja osa ei löydä sukupuolista riippuvuutta sairastuvuuteen (Adamama-Moraitou ym. 2004, Foster ym. 2004). Kaksi pohjoisamerikkalaista tutkimusta ja yksi eurooppalainen tutkimus ovat osoittaneet, että siamilaiset olisivat rotunsa puolesta yliedustettuina astmaa sairastavien kissojen joukossa (Moise ym. 1989, Dye ym. 1996, Adamama-Moraitou ym. 2004).

Idiopaattinen tulehduksellinen keuhkoputkien sairaus on kissoilla yleisin syy yskimiseen ja hengityksen vinkumiseen (Padrid 2009). Idiopaattisiin bronkopulmonaarisiin sairauksiin kuuluvat kissan astma ja krooninen bronkiitti ja ne ovat kissoilla myös yleisimpiä alempien hengitysteiden sairauksia (Foster ym. 2004c).

Kissan idiopaattisen bronkiitin oireet ovat samanlaisia syystä riippumatta. Yleensä oireena ovat yskä, hengitysäänten vinkuna ja/tai hengenahdistus. Idiopaattisen bronkiitin aiheuttajana voi olla keuhkoparasiitit, toksoplasmoosi, sydänmatotauti, allerginen bronkiitti, bakteeri- tai virusperäinen bronkiitti, idiopaattinen pulmonaarinen fibroosi, karsinooma tai aspiraatio pneumonia (Nelson ja Couto 2014).

Kissan astma muistuttaa ihmisen astmasyndroomaa. Astmassa esiintyy yleensä eosinofiilinen hengitysteiden tulehdus, spontaani bronkokonstriktio ja hengitysteiden rakenteiden muutokset (Reinero ym. 2009a, Padrid 2010). Kissoille ei ole kuitenkaan saatavilla samanlaista hengitysteiden toimintaa kuvaavaa koetta, spirometria, joten suora vertailu ihmisen astman kanssa on vaikeaa. Toisaalta kissojen spontaania keuhkojen toimintaa pystytään tutkimaan spirometriaa vastaavan kehopletysmografian avulla, joka on lähinnä käytössä koekissoilla (Allerton ym. 2013).

Kissan astman tutkiminen perustuu lähinnä koekissoilla tehtyihin tutkimuksiin. Kissoille on kokeellisesti indusoitu astma. Nykykäsityksen mukaan tutkimustulosten sovellettavuus kliinisesti sairaisiin astmakissoihin on ollut hyvä (Kirschvink ja Leemans 2011).

Astman ajatellaan vahvasti olevan allerginen sairaus, joten allergeenien löytö ja niiden mahdollinen poisto tai ainakin minimointi ympäristöstä on tietenkin tärkeä osa astman hoitoa (Reinero 2011b). Kissan hoitomyönteisyys on myös olennainen osa hoidon valinnassa.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoitus on perehtyä kissan astmaan tänä päivänä.

Katsauksessa käydään läpi kissan astman etiologia, patogeneesi, differentiaalidiagnoosit sekä diagnostiset keinot diagnoosin selvittämiseksi ja tietenkin akuutin astmakohtauksen ja kroonisen astman hoito. Lisäksi tarkastellaan mitkä ovat riskit astmakissan anestesian aikana ja mitkä lääkevalinnat ovat suotuisimpia mahdollisten komplikaatioiden välttämiseksi.

Hoitoon liittyviä kokeellisia tutkimuksia on tehty aika paljon ja tässä katsauksessa mainitaan ja keskitytään vain toimiviin hoitoratkaisuihin.

2 KISSAN ASTMA

2.1 Määritelmä

Kissan astman määritelmä on vaikea ja erilaisia termejä näkyy käytettävän kirjallisuudessa. Milloin puhutaan idiopaattisesta bronkiitista, allergisesta bronkiitista, astmasta jne. Lisäksi kroonisen bronkiitin ja kissan astman ero on vaikea määritellä, sillä krooninen bronkiitti voi mm. sisältää astmajaksoja (Padrid 2009).

Astma on keuhkoputkien sairaus, jolle on tyypillistä keuhkoputkien seinämien kapeneminen, liman tai eksudaatin muodostuminen luumeniin ja seinämiin, tulehdussolujen esiintyminen ja hengitysteiden seinämien muskulaarinen tai epiteliaalinen hyperplasia (Moise ym. 1989).

Astma kuvaillaan etupäässä eosinofiiliseksi tulehdustilaksi hengitysteissä, kun taas krooninen bronkiitti neutrofiiliseksi tulehdukseksi (Kirschvink ym. 2006, Nafe ym. 2010, Venema ja Patterson 2010). Hirt ym. (2011) saivat selville, että kissoilla joilla on keuhkoissa eosinofiilinen tulehdus, esiintyy todennäköisemmin myös hengitysteiden ylireaktiivisuutta kuin kissoilla, joilla on neutrofiininen tulehdus. Reiner (2010) kuitenkin toteaa että kroonisessa bronkiitissa esiintyy myös hyperresponsiivisuutta ja vaikeutunutta ilmanvaihtoa, mutta ei varsinaista bronkokonstriktiota.

Astmassa tavataan palautuva bronkokonstriktio, mikä vastaa nopeasti keuhkoputkia laajentavaan lääkitykseen, esimerkiksi terbutaliiniin, kun taas krooninen bronkiitti on seurausta hengitysteiden uudelleen muovautumisesta johtaen hengitysteiden ahtautumiseen (Padrid 2009). Astmalle tyypillistä on myös oireettomat jaksot kun taas krooninen bronkiitti esiintyy tyypillisimmin päivittäisenä yskänä (Padrid 2009).

2.2 Etiologia

Astman etiologia on monimuotoinen ja osin tuntematon. On epäilty, että kissoilla kaliki- tai herpes- virusten aiheuttamat ylähengitystieinfektiot suojaisivat astmalta, mutta mitkään tutkimukset eivät toistaiseksi ole osoittaneet sitä (Reiner 2011b). *Mykoplasma spp.* infektioiden BAL nesteestä on löytynyt sekä neutrofiilinen että eosinofiilinen tulehdus, mutta myöskään mykoplasman yhteyttä astmaan ei ole pystytty osoittamaan (Moise ym. 1989).

Ympäristöallergeenit aiheuttavat astmaa. Allergeenien ajatellaan olevan kissallakin merkittävin astman laukaiseva tekijä (Reinero 2011b). Samojen allergeenien kuten pölypunkin ja Bermuda ruohon on osoitettu aiheuttavan astmaa niin ihmisille kuin lemmikkikissoille (Reinero ym. 2004, Busse 2007). Lemmikkikissoilla on tutkittu myös allergeenispesifistä immunoterapiaa (ASIT), jonka tulokset ovat tukeneet astman allergista etiologiaa (Corcoran ym. 1995, Halliwell 1997, Prost 2008).

2.3 Patogeneesi

Astman kliiniset oireet johtuvat keuhkoputkien supistumisesta, limantuotannon lisääntymisestä ja keuhkoputkien seinämien sileän lihaksen liikakasvusta (Johnson 2006, Padrid 2009, Padrid 2010, Venema ja Patterson 2010). Tämä 1 tyyppin yliherkkyyssreaktio saa solutasolla alkunsa antigeenin sitouduttua dendriittisoluun MHC luokan 2 molekyylikompleksin avulla (Tizzard 2000). Nämä solut esittelevät antigeenin naiiveille CD4+ T-soluille, mitkä edelleen saavat auttaja- T solut erittämään interleukiineja 4,5 ja 13. Interleukiini 4 saa B- lymfosyytit syntetisoimaan allergeeni-spesifisiä immunoglobuliini E molekyylejä, jotka sitoutuvat mastsolujen pinnalle (Barnes 2003). Kun allergeenia inhaloidaan, ne sitoutuvat IgE molekyyleihin, jotka edelleen sitoutuvat mastsoluihin ja saavat aikaan niiden degranulaation (Tizzard 2000). Mastsolujen degranulaatio saa aikaan leukotrieenien ja histamiinin vapautumisen, mikä johtaa verisuonten läpäisevyyden lisääntymiseen ja sileän lihaksen supistumiseen. Granuloista vapautuneet kemokiinit houkuttelevat edelleen eosinofiilit hengitysteihin (Barnes 2003). Degranuloituneista eosinofiileista vapautuneet kationiproteiinit, basic proteiinit ja peroksidaasi aiheuttavat vapautuessaan kudostuhoa (Jacobsen ym. 2007). Eosinofiilien degranulaatio tuhoaa edelleen hengitysteiden epiteeliä (Fondati ym. 2004, Reinero ym.2004).

Eosinofiilisessä bronkiitissa eli allergisessa bronkiitissa esiintyy bronkokonstriktiota (Kirschvink ym. 2007b, Allerton ym. 2013). C.-H. Lin ym. (2015) kuitenkin osoittivat tutkimuksessaan, että bronkokonstriktio ei esiinny yhdenmukaisesti tai ole helposti havaittavissa niillä kissoilla, joilla on eosinofiilinen bronkiitti. Tämä tutkimus herättää kysymyksen, mikä on eosinofiilien rooli bronkokonstriktion aiheuttajana.

Tulehdusprosessista seuraa hengitysteiden epiteelin metaplasia ja proliferaatio, limaa tuottavien rauhasen hyperplasia ja siitä seuraava liman tuotoksen lisääntyminen. Sileän lihaksen liikkasvu ja lisääntyminen sekä distaalisen keuhkoparenkyyman ilmapöhömäiset muutokset ovat myös tulehdusprosessin seurauksia (Johnson 2006). Hengitysteiden sileän lihaksen ylireagoiminen johtuu stimuluksen, kuten parasiitin, viruspartikkelin, allergeenin tai ärsykkeen aikaansaamasta hengitysteiden supistumisesta (Johnson 2006).

Matriksin metalloproteinaasi MMP-9 eli gelatinaasi -B ja MMP-2 eli gelatinaasi A ovat myös mukana astman tulehduksellisessa prosessissa. Metalloproteinaasit ovat sinkistä riippuvaisia entsyymejä, jotka hajottavat soluväliainetta (Demedts ym. 2005). Niiden toimintaa säätelevät metalloproteinaasi-inhibiittorit. Astmassa MMP-9 edistävät tulehdussolujen kulkeutumista hengitysteiden tyvikalvon läpi (Delclaux ym.1996; Okada ym. 1997). Kissaalla on havaittu, että keuhkohuuhtelun jälkeen lisääntynyt MMP-9 ja MMP-2 aktiivisuus tukee ajatusta, että entsymaattinen soluväliaineen hajotus on osana aiheuttamassa keuhkoputkien tulehdusta (Leemans ym. 2007, Kirschvink ym. 2007a).

Useat tekijät ja signaalireitit ovat allergisen astman kehittymisen taustalla (O'Neill 2008, Hamid ja Tulic 2009, Schuliga 2015). Tiedetään mm. että Gamma-aminobutyraattihappo (GABA) reseptorit ja sphingosine-1-phosphate/NF-kB signaalireitti ovat yhteydessä allergisen astman aiheuttamaan hengitysteiden tulehdukseen (Price ym. 2013, Meng ym. 2016, Li ym. 2018). Mastosolujen erittämällä Toll-like reseptoreilla on myös merkittävä rooli allergisen astman patogeneesissa (Kawai ja Akira 2010, Zuo ym. 2015).

2.4 Koekissoille aiheutettu astma

Astma on aiheutettu kokeellisesti kissoille Bermuda ruohon, sian sisäloisen (*Ascaris Suum*), munanvalkuaisen ja pölypunkin antigeenin avulla. Näiden ärsykkeiden avulla on saatu kissoille aikaan kliiniset oireet, hengitysteiden ylireagoiminen, tyypilliset hengitysteiden sytologiset ja histologiset löydökset. Löydökset ovat yhdenmukaisia luonnollisesti esiintyvän astman kanssa (Reinero ym. 2004, Kirschvink ym. 2007a). Kissa ei kuitenkaan herkisty kananmunanvalkuaiselle luonnossa ja *Ascaris Suum* puolestaan aiheuttaa kissalle

mahasuolikanavan oireita, joten sittemmin indusoitaessa koekissoille astmaa, on antigeeninä käytetty joko Bermuda ruohoa tai pölypunkkia (Reinero ym. 2004).

2.5 Kliiniset oireet ja yleistutkimuksen löydökset

Astman kliinisiä oireita ovat yskä, hengityksen vinkuminen ja ajoittaiset bronkokonstriktiosta aiheutuvat hengenahdistuskohtaukset (Moise ym. 1989, Corcoran ym. 1995, Dye ym. 1996). Rasituksen sietokyvyn aleneminen ja joskus yleistynyt letargia voivat olla myös astman oireita (Little 2011). Yleensä oireet ovat hitaasti kehittyviä, eikä niihin liity systeemisiä oireita kuten laihtumista (Nelson ja Couto 2014). Yskän oireet voivat sekoittua oksentamiseen tai regurgitaatioon, joten joskus kissa saatetaan tuoda klinikalle oksentamisen vuoksi. Oireilu vaihtelee päivittäisestä jaksottaiseen, jolloin kissa on normaali episodien välissä (Little 2011).

Yleistutkimuslöydökset vaihtelevat aina akuutista hengenahdistuksesta löydöksettömiin. Tihentynyt hengitys on myös tyypillinen löydös (Ruotsalainen-Röykkynen ja Rajamäki 2013). Keuhkojen auskultaatiossa uloshengityssäänäet ovat useimmiten korostuneet. Hengityssäänissä voidaan kuulla vinkunaa tai rahinaa (Little 2011). Yskä voidaan usein provosoida henkitorven palpaatiolla (Ruotsalainen-Röykkynen ja Rajamäki 2013).

2.6 Diagnosointi

Mikäli on kyse akuutista astmakohtauksesta, diagnoosi tehdään esitietojen ja yleistutkimuslöydösten perusteella. Astmakohtaus voi olla henkeä uhkaava ja siksi on tärkeää stabiloida kissan tila ensin ja välttää ylimääräistä stressiä (Ruotsalainen-Röykkynen ja Rajamäki 2013).

Lopullinen diagnoosi perustuu pääasiassa muiden diagnoosivaihtoehtojen poissulkuun, tyypillisiin esitietoihin, yleistutkimukseen, keuhkoröntgenlöydöksiin ja tarvittaessa keuhkokuuhudenäytteen (BAL) tutkimiseen (Nelson ja Couto 2011). Erotteludiagnooseja ovat bakteeri- ja virusperäiset alempien hengitysteiden sairaudet, toksoplasmoosi, kasvaimet, keuhkomato, pleuran effuusio, kardiomyopatiat ja sydänmato sen endeemisillä alueilla. Muut kuin infektiiviset sairaudet saadaan suljettua pois röntgenkuvauksella (Little 2011). Joskus diagnoosiin päästään vasta hoitokokeilun myötä. Suurin osa kissoista vastaa viikossa kortikosteroidihoitoon (Padrid 2009).

2.6.1 Differentiaalidiagnoosit

2.6.1.1 *Mykoplasma spp.*

Useimpien mykoplasmojen patogeneesi on tuntematon. Tiedetään kuitenkin, että jos kissalla on hengitysteiden ensisijainen sairaus, on *mykoplasma spp.* todennäköisesti mukana aiheuttamassa sairausprosessia (Crisp ym. 1987, Malik ym. 1991, Chandler ja Lappin 2002, Trow ym. 2008). Ihmisillä mykoplasmainfektiota on todettu pahentavan astman oireita ja että infektio voi indusoida astman (Foster ym. 1998, Foster ym. 2004a). Tätä näyttöä on sovellettu myös kissoihin (Foster ym. 1998, Foster ym. 2004b).

2.6.1.2 Toksoplasmoosi

Toksoplasmoosin aiheuttaa *Toxoplasma gondii* alkueläin. Toksoplasmoosin oireena voi olla ohutsuoliperäinen ripuli, mutta yleensä se ei aiheuta terveillä kissoilla oireita.

Immuunisuppressiivisilla yksilöillä voi sen sijaan esiintyä vakaviakin systeemisiä oireita (Dubey ja Lappin 2006). Keuhkoröntgenkuvissa nähdään usein diffuusi interstitiaalinen tai alveolaarinen kuvioitus (Sardinas ym. 1994, Poitout ym. 1998, Barrs ym. 2006), mutta bronkiaalinen kuvioitus on myös mahdollinen (Barrs ym. 2006). Diagnoosiin päästään keuhkohuuhteen avulla, koska organismit voidaan nähdä näytteessä (Barrs ym. 2006).

2.6.1.3 Neoplasia

Suurin osa kissojen keuhkokasvaimista on adenokarsinoomia (Hahn ja McEntee 1997). Karsinooman oireita ovat yskä, rasituksen sietokyvyn aleneminen, takypnea ja hengenahdistus (Hahn ja McEntee 1997). Lisäksi kissalla esiintyy yleensä muita yleisoireita, joita ovat mm. apaattisuus ja ruokahaluttomuus. Tyypillinen keuhkoröntgenkuvalöydös on bronkoalveolaarinen keuhkokuvioitus ja kuvissa erottuu alveolaarinen massa (Mehlhaaff ja moonie 1985, Barr ym. 1987, Miles 1988, Ballegeer ym. 2002). Keuhkohuuhteenäytteessä nähdään sytologisesti ja koepalassa histologisesti pahanlaatuisia syöpäsoluja (Deberry ym. 2002, Norris ym. 2002a, Norris ym. 2002b).

2.6.1.4 Idiopaattinen pulmonaarinen fibroosi

Idiopaattisen pulmonaarisen fibroosin oireena esiintyy yleensä työlästä tai tihentynyttä hengitystä ja yskää. Apaattisuutta, laihtumista ja syömättömyyttä voi myös esiintyä.

Hengitysäänet ovat usein korostuneet tai niissä kuullaan rahinaa ja/tai vinkunaa (Cohn ym. 2004). Keuhkoröntgenkuvissa nähdään interstitiaalinen tai bronkointerstitiaalinen keuhkokuvioitus. Kuvioitus on useimmiten diffuusi koko keuhkojen alueella (Cohn ym. 2004, Williams ym. 2004). BAL näytteessä nähdään lisääntynyt määrä nondegeneratiivisia neutrofiilejä tai se voi näyttää samalta kuin normaali näyte (Cohn ym. 2004, Williams ym. 2004).

2.6.1.5 Aspiraatiopneumonia

Aspiraatiopneumonialle altistaa historia altistavista tekijöistä, kuten narkoosi (Tams 1985). Keuhkoröntgenkuvissa nähdään usein alveolaari-interstitiaalinen keuhkokuvioitus keskimmaisessa keuhkolohkossa. Lisäksi voidaan nähdä diffuusisti metastaseja muistuttavia noduloita (Tams 1985, Chalifoux ym. 1987). Henkitorven huuhtelunäytteessä voidaan nähdä neutrofiilinen tulehdus ja bakteereja (Nelson ja Couto 2014).

2.6.1.6 Keuhkomato

Keuhkomadoista etenkin *Aelurostrongylus abstrusus* voi aiheuttaa samanlaiset kliiniset oireet ja eosinofiilisen tulehduksen kuin astma. *Aelurostrongylus* on metastrongyloidi nematodi, joka infektoi kissan matojen, etanoiden tai väli-isännän välityksellä. Keuhkohuuhtelunesteessä tai ulostetutkimuksessa todetut larvat vahvistavat matodiagnoosin. On kuitenkin muistettava, että aina larvoja ei nähdä ja siksi suositellaankin fenbendatsoli loislääkitystä matotartunnan poissulkemiseksi (Trzil ja Reiner 2014b). Loista esiintyy kaikkialla Euroopassa (ESCAPP), mutta Suomessa loista ei ole kuitenkaan toistaiseksi vielä diagnosoitu (Saari).

2.1.6.7 Sydänmato

Dirofilaria immitis saa aikaan ns. Heartworm Associated Respiratory Disease eli HARD:in. Madon L5 larvamuodon kuolema keuhkoverisuonissa saa aikaan eosinofiilisen tulehduksen ympäröivissä hengitysteissä ja keuhkokudoksessa. Oireena esiintyy yleensä yskä, tiheä ja työläs hengitys sekä yleisoireet, kuten laihtuminen, oksentelu ja anoreksia (Nelson ja Couto 2014). Sydänmatoa tulee pitää astman differentiaalidiagnoosien listalla nimenomaan sen esiintymisalueella. Sydänmatoa esiintyy Yhdysvaltojen kaikissa osavaltioissa ja Välimeren maissa (Näreaho ja Saari 2012). Sydänmatovasta-aineita voidaan osoittaa

seerumiverinäytteestä tai sydänmatotoukkia verinäytteestä (Trzil ja Reiner 2014b).

Keuhkovaltimoiden laajentuminen voidaan havaita keuhkoröntgenkuvista ja aikuinen mato sydänultraäänitutkimuksessa (Nelson ja Couto 2014).

2.6.2 Tärkeimmät diagnostiset toimenpiteet

2.6.2.1 Röntgenkuvaus

Röntgenkuvaus on indikoitu epäiltäessä keuhkosairautta. Röntgenkuvauksella voidaan sulkea pois differentiaaldiagnooseja, mutta harvoin vain sen avulla päästään diagnoosiin (Corcoran ym. 1995). Keuhkokuvat tulee ottaa vasemmalla kyljellä, oikealla kyljellä ja ventrodorsaalisesti tai dorsoventraalisesti (Little 2011). Keuhkosairailla kissoilla voi olla useanlaisia löydöksiä tai sitten röntgenkuvissa ei nähdä mitään löydöksiä (Corcoran ym. 1995). Tutkimuksissa on havaittu, että astmaa sairastavilla kissoilla on ollut bronkiellikeuhkokuvioitus röntgenkuvassa ja suurimmalla osalla tutkituista kissoista oli lisäksi myös interstitiellikeuhkokuvioitus (Foster ym. 2004c, Gadbois ym. 2009). Joillakin kissoilla on havaittu myös keuhkolohkon kokoonpainumista. Yleensä kollapsoitunut keuhkolohko on ollut oikea keskilohko, koska lohkon sijainti on dorsoventraalinen ja yleensä lima kertyy sinne painovoiman vaikutuksesta (Padrid 2010).

2.6.2.2 Ulostenäyte ja tutkimukset

Loissairauden poissulkua varten tulee kroonista yskää sairastavalta kissalta ottaa ulostenäytteet kolmelta päivältä ja tutkituttaa ne sedimentaatiomenetelmällä ja Baermannin flotaatiomenetelmällä (King 2009).

2.6.2.3 Verinäyte ja tutkimukset

Tutkimusten mukaan noin 20-30% verenkuvista on astmapotilailla nähty eosinofiliaa, mutta muutos ei ole spesifinen diagnoosin kannalta (Reiner 2009a). Verinäytteiden avulla olisi hyvä sulkea pois myös kissan leukemia virus (FeLV) ja kissan immuunikatovirus (FIV) sekä endeemisillä alueilla sydänmatotartunta (*Dirofilaria immitis*) (King 2009).

2.6.2.4 Keuhkokuuhdenäyte

Keuhkokuuhdenäytteenotto ja sen analysointi ovat tärkeitä idiopaattisen keuhkosairauden diagnosoinnissa ja infektiivisen sairauden poissulussa. Näyte otetaan joko bronkoskopian avulla tai sitten ns. sokkona käyttäen keuhkokuuhdenäyte (BAL) menetelmää (Little 2011).

Keuhkokuuhdenäytteenottoa varten astmakissa tulee hoitaa bronkodilataattorilla ennen toimenpidettä ja esihapettaa, jotta vältetään bronkospasmilta ja hemoglobiinin hapen desaturaatiolta. Keuhkoputkia avaavaksi lääkkeeksi sopii esimerkiksi terbutaliini ihonalaisesti annoksella 0,01mg/kg (Kirschvink ym. 2005b, Johnson ja Drazenovich 2007).

2.6.2.4.1 Keuhkokuuhdenäytteenotto sokeutetusti

Esilääkityksen ja anestesian induktion jälkeen lidokaiinia laitetaan paikallisesti nieluun ja viedään laryngoskoopin avulla endotrakeaalinen tuubi henkitorveen varoen kontaminoimasta sitä suunielussa. Muutaman minuutin hapetuksen jälkeen, kun kissa makaa kyljellään viedään polypropyleeninen katetri tai steriili punainen kuminen ruokintatuubi endotrakeaalituubin luumeniin ja edetään kunnes tuntuu resistenssiä ja kärki on tarttunut ylähengitysteihin (McCarthy ja Quinn 2010).

Katetria ei saa työntää liian pitkälle hengitysteihin, koska se voi aiheuttaa traumaa. Katetrin tai tuubin päähän laitetaan ruisku, jossa on 5 ml lämmintä keittosuolaliuosta ja ruiskutetaan se hengitysteihin. Neste imetään takaisin hellävaraisesti. Negatiivisen paineen tuntuessa, imua vähennetään ja katetri otetaan varovasti pois jatkaen aspiraatiota. Kissan takaneljänneestä kannattaa nostaa, jotta aspiraatio helpottuu. Rintakehän hellä hieronta voi myös auttaa (McCarthy ja Quinn 2010).

Aspiroidussa nesteessä oleva vaahto on osoitus syvästä alveolaarisesta näytteestä. Yleensä saatu näyte on alle puolet siitä, mitä keuhkoihin on nestettä laitettu. Kun näytettä on saatu tarpeeksi, eli noin 5-10ml, katetri tai tuubi poistetaan endotrakeaalisesta tuubista ja kissaa hapetetaan kunnes se on valmis ekstubaatioon. Näytteet kerätään esimerkiksi seerumiputkeen (McCarthy ja Quinn 2010).

Keuhkokuuhdenäyte tulee laittaa jäihin heti kun se on kerätty ja käsiteltävä heti kun on mahdollista, jotta vältetään solujen tuhoutumiselta. Näyte analysoidaan sytologisesti ja

mikrobiologisesti. Näytteestä tehdään myös bakteeriviljely ja viljely *mykoplasma spp.* varalta (Nelson ja Couto 2014).

2.6.2.4.2 Palautuminen keuhkohuuhteenäytteenotosta

Keuhkohuuhteenäytteenotto aiheuttaa ohimenevän valtimohapen vähenemisen, mutta tämä hapenpuute on korjattavissa lisähapen annolla. Pulssioksimetria on suositeltava käyttää toimenpiteen ja palautumisen aikana. Toimenpiteen jälkeen 100 % happea annetaan tuubin kautta niin kauan kun kissa sallii intubaation. Muutama hellä painallus anestesiapussista auttaa täyttämään kasaan painuneen osan keuhkoista. Kissoilla on todettu lisääntyntä hengitysteiden resistenssiä keuhkohuuhteenäytteenoton ja bronkoskopian jälkeen (Kirschvink ym. 2005a). Salbutamolia eli inhaloitavaa bronkodilataattoria voidaan antaa tuubin läpi tai maskilla jos on tarvetta. Keuhkoista voidaan kuulla rahinaa useita tuntejakin vielä toimenpiteen jälkeen. Mikäli ekstubaation jälkeen on vielä merkkejä hapenpuutteesta, annetaan happea maskilla tai happikaapin avulla. Yleensä 10-15 min lisähapen anto toimenpiteen jälkeen riittää (Nelson ja Couto 2014).

2.6.2.4.3 Keuhkohuuhteenäytteen tulosten tulkinta

Tulosten tulkinta ei ole suoraviivaista, koska näyte kontaminoituu hyvin herkästi ja suurimmassa osassa näytteitä kasvaa bakteeri, joka ei ole kliinisesti merkittävä (Dye ym. 1996, Foster ym. 2004c). Solujen kokonaismäärä on kuitenkin kliinisesti merkittävää. Terveellä kissalla BAL nesteen solut ovat 200-600 solua/mikrolitra. Hengitysteiden tulehduksessa solumäärä nousee jopa 1500/mikrolitra (Hawkins ym. 1990, Dehard ym. 2008).

Terveellä kissalla solut koostuvat jopa 90% alveolaarisista makrofageista (McCarthy ja Quinn 1986, McCarthy ja Quinn 1989, Dehard ym. 2008). Terveen kissan BAL-näytteessä katsotaan normaaliksi < 17% eosinofiilien osuus ja < 7% neutrofiilien osuus (Hawkins ym. 1990, Nafe ym. 2010). Yleensä astmassa pääsolutyypinä ovat eosinofiilit ja kroonisessa bronkiitissa neutrofiilit (Venema ja Patterson 2010). Rajanveto ei ole aina helppoa, koska krooninen allerginen hengitysteiden tulehdus voi johtaa krooniseen astmaattiseen bronkiittiin, jolloin BAL näytteessä nähdään sekä eosinofiilinen että neutrofiilinen tulehdus (Reinero 2011b, Moise ym.1989)

Chang ym. (2013) totesivat tutkimuskissoillaan, joille oli allergeenien avulla aiheutettu astma, että BAL-nesteen eosinofiilipitoisuus oli yli 17%. Eosinofiilipitoisuudet vaihtelevat 25-65% astmakissoilla, mutta ratkaisevaa on solujen määrä. On eri asia jos eosinofiilejä on 25% 1500 soluja/ μ l kuin 300 solua/ μ l (Little 2011).

On myös muistettava että eosinofiilinen tulehdus keuhkoissa voi myös johtua parasiiteista, joten ne pitää sulkea pois ensin. Infektiivinen keuhkotulehdus ja inflammatorinen keuhkotulehdus tulee erottaa bakteeriviljelyn ja neutrofiilien analysoinnin perusteella. Infektiossa neutrofiileissä havaitaan toksisia ja degeneratiivisia muutoksia ja bakteeriviljelyn tulos on positiivinen (Little 2011). Koirilla on osoitettu, että bakteeriviljelyn tulos $> 1,7 \times 10^3$ (CFUs)/ml indikoi infektiota (Peeters ym. 2000). Inflammatorisessa keuhkotulehduksessa puolestaan neutrofiilit ovat nondegeneratiivisia (Little 2011). Useammassa tutkimuksessa on osoitettu, että *Mycoplasma spp.* voi olla mukana inflammatorisessa keuhkotulehduksessa (Foster ym. 1998, Chandler ja Lappin 2002, Foster ym. 2004a, Trow ym. 2008).

2.6.3 Muut diagnostiset keinot

2.6.3.1 Allergiatestit

Allergia on usein kissan astman taustalla, joten jatkotutkimuksena voidaan tehdä allergiatesti joko verinäytteestä tai ihotestein (Lee-Fowler ym. 2009b). Molemmilla menetelmillä virhepositiiviset ja virhenegatiiviset löydökset ovat kuitenkin yleisiä, joten allergiatestejä ei suositella rutiininomaiseen diagnostiikkaan astmakissoille (Reinero 2009a).

2.6.3.2 Bronkoskopia

Bronkoskopia eli hengitysteiden tähyystys vaatii erityisosaamista ja kokemusta, koska se lisää riskiä bronkospasmiin ja pneumothoraxin kehittymiseen. Riskiä lisää myös se, että potilas ei voi olla intuboituna toimenpiteen aikana. Bronkoskopian avulla saadaan kuitenkin suora näköyhteys hengitysteihin ja kohdennettu BAL otettua (Kirschvink ym. 2005b, Johnson ja Drazenovich 2007).

Tyypilliset astmaa sairastavan kissan bronkoskopian löydökset ovat ödeema, liman kerääntyminen ja hyperemia (Kirschvinnk ym. 2007). Toisessa tutkimuksessa taas todettiin että muutokset keuhkosairaiden kissojen keuhkoissa olivat lähes samanlaisia riippumatta

etiologisista tekijöistä (infektio, inflammaatio, neoplasia) (Johnson ja Vernau 2011).

Suurimmassa osassa tapauksista bronkoskopia ei ole kuitenkaan välttämätön diagnoosiin pääsyn kannalta, mutta se on hyödyllinen arvioitaessa sairauden vakavuutta ja ennustetta (Johnson ja Vernau 2011).

2.6.3.3 BAL – näyte bronkoskopian avulla

BAL näyte otetaan visuaalisen inspektion jälkeen. Bronkoskooppi otetaan hengitysteistä pois, biopsiakanava huuhdellaan ja bronkoskoopin ulkopuoli pyyhitään. Tämän jälkeen bronkoskooppi viedään pienimpään keuhkoputkeen, mihin se mahtuu. Kolme 10 ml ruiskua joissa on n. 5 ml lämmitettyä ja steriiliä keittosuolaliuosta laitetaan sisään ja sen jälkeen imetään pois (Johnson 2006). Kerätyt näytteet arvioidaan sytologisesti ja tehdään tarvittaessa viljely ja herkkyystesti. Näytteet tulee arvioida sytologisesti mahdollisimman pian (Nafe ym. 2011).

2.6.3.4 Tietokonetomografiakuvaus

Tietokonetomografia eli viipalekuvauksella (CT) saadaan tarkempaa tietoa mm. hengitysteiden kaventumisesta ja limantuotannosta verrattuna röntgenkuvaukseen (Little 2011).

Ihmisillä CT-kuvausta käytetään astman vakavuuden arviointiin ja astman komplikaatioiden diagnosointiin. Käytössä on korkea resoluutioinen CT-kuvaus (HRCT) (Paganin ym. 1992). Tällä kuvausmenetelmällä on verrattu myös kissojen keuhkoputken luumenia valtimon luumeniin (Reid ym. 2012) ja verrattu terveiden kissojen keuhkoputkien seinämien paksuutta astmakissojen vastaaviin (Sungjun ym. 2017).

Sungjun ym. (2017) tutkivat HRCT:n avulla terveillä ja kliinisesti astmaa sairastavilla kissoilla keuhkoputken luumenin suhdetta valtimoon, keuhkoputken seinämän paksuuden suhdetta sen halkaisijaan sekä keuhkoputken seinämän paksuuden suhdetta keuhkovaltimoon. Tutkimuksessa havaittiin, että keuhkoputken seinämän paksuuden suhde sen halkaisijaan ja keuhkoputken seinämän paksuuden suhde keuhkovaltimoon olivat merkittävästi suurempia astmakissoilla kuin terveillä kissoilla. Sen sijaan keuhkoputken luumenin suhde valtimoon oli lähestulkoon sama sekä astmakissoilla että terveillä kissoilla. HRCT menetelmää voidaan siis

käyttää astman diagnosoinnin työkaluna, kun se perustuu keuhkoputkien seinämien paksuuden määrittämiseen (Sungjun ym. 2017).

2.6.3.5 Kehopletysmografia

Kehopletysmografia on tutkimustoimenpide, jossa mitataan keuhkojen ja hengitystiehyiden toimintaa mittaamalla uloshengitysaikaa sekä sisään- ja uloshengityksen huippuvirtauksia ilmatiiviissä kammiossa. Menetelmää on tutkittu terveillä ja sairailta kissoilla. Sen avulla on voitu mitata kissan ilmateiden hyperreaktiivisuutta ilman rauhoitusta (Kirschvink ym. 2006, Kirschvink ym. 2007b).

Kehopletysmografia on keuhkojen toimintaa kuvaava menetelmä, jolla määritetään hengittämistä ja arvioidaan bronkokonstriktiota. Suun ja nenän kautta hengitetty ilmavirta muodostaa nettotuloksen, josta muodostuu edelleen signaali mitattavaksi (Rozanski ja Hoffman 1999a). Kissat sietävät tutkimuksen hyvin, vaikka niillä on merkittävä hengenahdistus. Kehopletysmografia mittaa tehokkaasti bronkokonstriktion aiheuttajan annosriippuvuutta (Hoffman ym. 1999). Kehopletysmografia on osoittautunut tehokkaaksi määrittäessä bronkokonstriktion ja astman yhteyttä sekä inhaloitavan salbutamolin ja bronkodilataation yhteyttä (Rozanski ja Hoffman 1999b).

Penh on laskettu indeksi, joka kuvaa uloshengityksen aikaa, relaksaatioaikaa (aika jolloin 65% kertahengitystilavuudesta on hengitetty ulos) ja sisään- ja uloshengityksen huippuja (ml/s). Nämä riippuvat useista tekijöistä, joihin pitää suhtautua varauksella. Penh eli tehostettu tauko on yksi tukosta kuvaavista parametreista, jota on käytetty arvioimaan mm. bronkokonstriktion ja eosinofiilisen tulehduksen yhteyttä. Muita tukosta kuvaavia parametreja tutkimuksissa ovat PEF/EF50 ja PEF/EF25. PEF on uloshengityksen huippu (ml/s) ja EF25/50 kuvaa uloshengityksen virtausta loppukertahengitystilavuudessa, johon on lisätty joko 25% tai 50% kertahengitystilavuutta (Lin ym. 2015). Näitä parametreja on käytetty tutkimuksissa mm. kuvaamaan hoidon vastetta. Tutkimuksessa todettiin että PEF/EF25 ja granulosityttien nousu BAL-näytteessä korreloivat toisiaan (Lin ym. 2015).

Suorien bronkoprovokaattien metakoliinin ja histamiinin yhteyttä hengitysteiden tulehduksen vakavuuteen ja toiminnalliseen vasteeseen on myös tutkittu (Crimi ym. 1998, Rosi ym. 1999). Metakoliini on suora bronkoprovokaattori, joka sitoutuu sileän lihaksen

muskariini- tai histamiinireseptoreihin ja sen seurauksena hengitystiet supistuvat (Cockcroft ja Davis, 2006). Metakoliinia on käytetty ihmisillä suorana bronkoprovokaattorina todettaessa astmaa ja hengitysteiden toimivuutta (Cockcroft 2010). Metakoliinin merkitys suorana keuhkoputkia supistavana aineena on osoitettu koekissoilla. Tutkimuksessa kävi ilmi, että metakoliinipitoisuuden noustessa hengitysteiden vastus kasvoi astmakissoilla enemmän kuin terveillä kissoilla (Chang ym. 2013).

2.6.3.7 Syvään hengitettävä kondensaattori analyysi

Syvään hengitettävä kondensaattori analyysi eli Exhaled breath condensate (EBC) on määritetty kokeellisesti kissoilla (Kirschvink ym. 2005, Sparkes ym. 2004). Analyysissa käytettiin biomarkkerina vetyperoksidia. Kissat laitettiin happikammion kaltaiseen kammioon, jossa sisäänhengitetty ilma kulkee teräksisen letkun ja jäiden läpi. Vetyperoksidi osoittaa mahdollisen alahengitysteiden inflammaation (Kirschvink ym. 2005a, Sparkes ym. 2004).

Fulcher ym. (2016) tutkimuksessa todettiin että 74% tutkimuskissoista, joille oli indusoitu astma uloshengitetyn asetonin määrä kasvoi. Asetonin ajatellaan muodostuneen paikallisesti mikrobien ansiosta keuhkoissa tai kulkeutuneen verenkierron mukana uloshengitettyyn ilmaan. Asetonin on ihmisillä todettu olevan yksi seerumin metaboliiteista, mikä kuvaa eosinofiilisen astman vakavuutta ja ilmvirtauksen rajoittuneisuutta (Kim ym. 2014). Tutkimuskissojen ei todettu kärsivän alentuneesta ravinnon saannista, mikä olisi ollut toinen syy asetonin tuotolle yhdessä muiden ketoaineiden kanssa (Fulcher ym. 2016).

2.7 Astmakissan anestesia

Yleisesti ottaen anestesia huonontaa hengityselimistön toimintaa. Anestesian aikana ei pysty yskimään, limanpoistojärjestelmä eli värekarvojen liike ei toimi kunnolla, pallean toiminta hidastuu ja nestettä kertyy hengitysteiden seinämiin. Toisin sanoen hengittämistä helpottavien mekanismien toiminta lamaantuu ja hengittämisen resistenssi lisääntyy (Dewachter ym. 2011).

Yleisanestesia voi johtaa myös keuhkojen atelektaasiin, eli kasaan painumiseen. Tämä johtuu keuhkojen toiminnallisen jäännöskapasiteetin laskusta, hengitysteiden kollapsoitumisesta ja

spontaanien syvien hengityksien loppumisesta. Toiminnallisen jäännöskapasiteetin lasku johtuu pleuran paineen kasvusta ja lihastonuksen heikkenemisestä. Hengitysteiden kollapsoituminen saa aikaan jäännösilman ja helposti diffundoituvien kaasujen määrän laskun. Spontaanit syvään hengitykset loppuvat, koska toiminnallinen surfaktantti vähenee (Wahba 1991, Hedenstierna 2003, Duggan ja Kavanagh 2005, Hedenstierna ja Edmark 2010).

Kokeellisessa tutkimuksessa kissoilla on tutkittu vaikuttaako sisäänhengitetty happipitoisuus tai positiivinen uloshengityksen loppupaine (PEEP) keuhkojen toimintaan tai atelektaasiin. Tutkimuksessa selvisi että 30% sisäänhengitetty happipitoisuus säilytti paremman kaasujen vaihdon alveoleissa kuin 100% happipitoisuus. Lisäksi 30% sisäänhengitetyn happipitoisuuden katsottiin pienentävän atelektaasia (Bernhard ym. 2017). Tutkimuksissa on todettu että PEEP parantaa keuhkojen toimintaa ehkäisemällä jäännösilman laskua, mikä yleensä nähdään anestesian aikana. Lisäksi se vähentää alveolien kollapsia pitäen hengitystiet avoimena pitävän paineen yllä (Tusman ja Bohm 2010).

Astmakissan anestesiassa stressin välttäminen on tärkeää. Kissaa käsitellään mahdollisimman vähän ennen esilääkitystä (Snyder ja Johnson 2015). Ideaalitulanteessa esilääkitys vähentää hermostuneisuutta ja bronkospasmin riskiä, eikä aiheuta liiallista sedaatiota tai hengityslamaa (Peretz ym. 2015). Mikään lääkeyhdistelmä ei täytä näitä kriteereitä täysin, mutta suositeltavia vaihtoehtoja esilääkitykseen ovat opioidit, asepromatsiini, benzodiatsepiinit ja alfa-2 adenergiset reseptoriagonistit (Peretz ym. 2015).

Asepromatsiiniä käytetään mielellään hengitysvaikeuksista kärsiville potilaille, koska sillä on hyvin pienet tai olemattomat vaikutukset hengittämiseen (Grubb ja Greene 2011). Ihmisillä on tutkittu, että bentsodiatsepiinit, kuten midatsolaami ja diatsepaami eivät juuri ollenkaan lamaa hengittämistä eivätkä lisää bronkkien vastusta (Groeben 2004). Kissoilla midatsolaamia tulee kuitenkin käyttää yhdessä opioidin tai esim. alfa-2 adenergisen reseptoriagonistin, kuten dexmedetomidinin kanssa (Peretz ym. 2015). Toisaalta tiedämme, että midazolaamin yhdistäminen alfa-2 agonisteihin lisää hengityslamaa enemmän kuin alfa-2 yksinään (Snyder ja Johnson 2015). Bronkodilataattori lääkitys on myös suositeltava ennen anestesian induktiota, kun esilääkityksen vaikutus on alkanut, muutoin se voi aiheuttaa stressiä kissalle. (Peretz ym. 2015).

Esihapetusta suositellaan toteutettavan 3-5 minuutin ajan, jotta lasketaan hemoglobiinin desaturaatoriskiä ja edelleen hypoksemian riskiä anestesian induktion aikana. Esihapetus ei saa kuitenkaan aiheuttaa potilaalle stressiä (Cooper ym. 2005, Peretz ym. 2015).

Suosittelavia lääkkeitä anestesian induktioon ovat propofoli, alfaksaloni tai ketamiini. Lääkeannoksen kanssa tulee olla tarkkana, jotta vältetään annosriippuvaiselta hengityslamalta. Toisaalta propofolin on todettu suojaavan intubaation aiheuttamalta hengitysteiden supistumiselta (Wu ym. 1996). Äskettäin hiirillä tehty tutkimus on myös osoittanut, että propofoli laskee merkittävästi tulehdussolujen ja sytokiinien määrää keuhkohuuhtelunäytteessä, vähentää tulehdussolujen tunkeutumista kohdekudokseen, liman tuotantoa ja pikarisolujen hyperplasiaa (Li ym. 2018). Ketamiinilla on myös bronkodilatoivia vaikutuksia, joten myös se on hyvä vaihtoehto astmakissan anestesian induktioon (Pedersen ym. 1993, Little 2011).

Ennen intubointia on tärkeää, että potilas on riittävän syvässä anestesian tasossa. Arytenoidirustojen ja äänihuulten puudutus tehdään lidokaiinilla, jotta vältetään laryngospasmilta intubaation aikana (Peretz ym. 2005).

Hengitysteiden suora stimulointi lisää riskiä bronkospasmille. Anestesian aikana tällaisia rutiininomaisia toimenpiteitä ovat laryngoskoopin vienti nieluun, intubaatioputken laitto ja poisto. Lisäksi kylmän hapen anto inhalaatiokaasujen kanssa voi saada aikaan bronkospasmin (Rock ja Passanante 2004). Ihmisillä on todettu, että astmapotilaiden intubaatio lisää riskiä bronkospasmiin viiden prosenttiyksikön verran verrattuna terveiden potilaiden intubaatioon (Kumeta ym. 1995, Bremerich 2000).

Astmakissan anestesiaa voidaan jatkaa turvallisesti sevofluraani tai isofluraani inhalaatioanestesiassa, koska niiden on todettu toimivan bronkodilataattorien tapaan ja ne laskevat hengitysteiden reaktiivisuutta (Jagoda ym. 1997, Burburan ym. 2007).

Ekstubaation tulee tapahtua vasta kun spontaanihengitys on riittävän tehokasta, mutta ennen kuin nielemisrefleksi toimii, sillä kurkunpään stimulointi lisää keuhkoputkien supistumisen riskiä (Cooper ym. 2005, Peretz ym. 2015). Heräämisen tulisi tapahtua mahdollisimman stressittömästi ja rauhallisesti. Ennen kissan heräämistä on siis varmistettava, että kipulääkitys on asianmukainen ja heräämistä on hyvä pehmentää

sedatiivin avulla, etenkin jos anestesia on kestänyt kauan. Heräämisvaiheessa on myös tärkeää seurata tarkoin hengityksen onnistumista ja tyyppiä, muiden elintoimintojen ohella. (Snyder ja Johnson 2015).

2.8 Astman hoito

Hoidon tarkoitus on vähentää sekä hengitysteiden sileän lihaksen supistumista että hengitysteiden tulehdustilaa. Bronkodilataattorien avulla hoidetaan sileän lihaksen supistumista ja kortikosteroideilla tulehdustilaa (Little 2011). Hoito perustuu oireiden lievittämiseen. Tutkimusta on tehty kuitenkin parantavista hoidoista kuten mesenkymaalisesta kantasoluhoidosta ja allergeenispesifisestä immunoterapiasta (Reinero 2011a).

2.8.1 Akuuttihoito

Useimmiten astmaa sairastava kissa tulee ensi kertaa hoitoon akuutin astma-kohtauksen yhteydessä (Plunkett 2001). Kun kissa hengittää suu auki tai vatsalihaksilla, tulee sen käsittely ja stressi minimoida ja aloittaa akuutin hengitysvaikeuden hoito (Little 2011).

Lisähapetta annetaan joko happikaulurin tai happikaapin avulla. Happikaulurina voi toimia muovinen kauluri, jonka etuaukko peitetään 4/5 kelmulla. Happiletku asetetaan kaulurin tyveen ja hapen virtausnopeudeksi asetetaan 5-10 l/min (Ruotsalainen-Röykkynen ja Rajamäki 2013). Hypertermiaa pyritään välttämään (Hibbert 2010).

Stressin lievittämiseksi on syytä käyttää lievää rauhoitusta, kuten butorfanolia annoksella 0,1-0,2 mg/kg lihakseen tai laskimoon (Ruotsalainen-Röykkynen ja Rajamäki 2013).

Keuhkoputkia laajentavaa beeta2-agonisti terbutaliinia annetaan ihonalaisesti annoksella 0,01mg/kg (King 2009, Padrid 2009, Ettinger 2010). Suomessa terbutaliinia on saatavilla erityisluvallisena valmisteena (Bricanyl 0,5mg/ml, Tamro), jonka voi antaa lihakseen, laskimoon tai nahan alle (Ruotsalainen-Röykkynen ja Rajamäki 2013). Terbutaliinia on saatavilla myös oraaliliuoksena (Bricanyl 0,3mg/ml) (Fimea 2018).

Toivottu vaste eli hengitystiheyden lasku ja hengenahdistuksen lievittyminen nähdään usein viimeistään puolen tunnin kuluttua (Little 2011, Ruotsalainen-Röykkynen ja Rajamäki 2013). Terbutaliiniannos voidaan toistaa tarvittaessa 30 -60 minuutin kuluttua samalla annoksella

(Little 2011). Tämän jälkeen voidaan käyttää 4 tunnin välein annostelua, mikäli tarve vaatii (Ettinger ja Feldman 2010).

Toinen vaihtoehto on antaa 2 suihkausta salbutamolialla (albuterolialla) maskilla 30 minuutin aikana (Little 2011). Maskiksi sopii parhaiten kissojen astmamaski esim. Aerokat (Ettinger ja Feldman 2010). Salbutamolialla käytetään yleensä annoksella 100 µg, mutta tutkimuksia kaivattaisiin lisää ylempien annosten tehosta akuutissa astmakohtauksessa (Leemans ym. 2010b).

Lisähapen ja bronkodilataattorin lisäksi annetaan usein kortikosteroidia, kuten dexametasonia 0,2-1 mg/kg laskimonsisäisesti tai lihakseen (Little 2011). Prednisolonia voidaan myös antaa laskimonsisäisesti tai lihaksensisäisesti annoksella 10 mg/kg (Nelson ja Couto 2014).

2.8.2 Kroonisten oireiden hoito

2.8.2.1 Kortikosteroidit

Kortikosteroidit vähentävät tulehdustilaa ja tulehdussolujen migraatiota hengitysteihin (Little 2011). Tyypillinen suositusannos suun kautta hoidettaessa on 1-2mg/kg prednisolonia 12 tunnin välein 5-10 päivän ajan, jonka jälkeen annosta pienennetään viikoittain 2 kuukauden ajan, kunnes annos on 0,5mg/kg joka toinen päivä (Johnson 2006, Padrid 2010). Käytännön kokemus ja alustavat tutkimukset ovat osoittaneet, että prednisoloni on kissoilla tehokkaampi kuin prednisoni (Graham-Mize ym. 2004).

Mikäli lääkitys ei mitenkään onnistu suun kautta, voidaan kortisonia antaa myös pistoksena lihaksensisäisesti käyttäen pitkävaikutteista kortikosteroidia kuten metyyliiprednisolonia 10-20mg/kissa joka neljäs tai kahdeksas viikko (Little 2011). Etenkin injektoitavan kortikosteroidin pitkäaikaikäkäytössä on muistettava sivuvaikutusten riski ja selitettävä ne myös omistajalle (Little 2011).

Systeemisen kortikosteroidihoidon sivuvaikutuksia ovat mm. painon-nousu, diabetes mellitus ja heikentynyt immuunivaste (Little 2011). Systeemisen kortikosteroidihoidon aloituksen vasta-aiheita ovat mahasuolikanavan haavaumat, haimatulehdus ja diabetes mellitus (Ruotsalainen-Röykkynen ja Rajamäki 2013).

2.8.2.1.1 Inhaloitavat kortikosteroidit

Inhaloitavia kortikosteroideja on käytetty kissojen keuhkosairauden hoidossa jo yli vuosikymmenen ajan (Padrid 2000). Inhalaattorin avulla saadaan lievitettyä tulehdusta paikallisesti ja systeemiset vaikutukset ovat pieniä. Sivuvaikutukset ovat kuitenkin mahdollisia. Yhdessä tutkimuksessa havaittiin että 250 µg flunisolidiä 12 tunnin välein sai aikaan hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin surkastumista terveillä kissoilla (Reinero ym. 2006b). Toisessa tutkimuksessa, missä kissat saivat 220 µg flutikasonia 12 tunnin välein, supressiota ei havaittu (Cohn ym. 2010).

Inhalaattoreissa eniten käytetty kortikosteroidi on flutikasoni, mutta myös esim. beklometasoni käy myös. Flutikasoni on kuitenkin kaikkein tehokkain, koska sillä on pisin puoliintumisaika, se on potentein ja vähiten systeemisesti absorboituva (Padrid 2006). Kokeellisesti aiheutetun hengitysteiden eosinofiilisen inflammaation hoitoon 44 µg ja 110 µg flutikasoniannosten 12 tunnin välein on todettu olevan yhtä tehokkaita (Cohn ym. 2010). 220 µg flutikasoniannos puolestaan vähensi tehokkaasti tulehdusvastetta, eli neutrofiilistä tulehdusta, mutta ei kliinisiä oireita (Kirschvink ym. 2006). Annoksen 44-50 µg flutikasonia on todettu olevan kliinisesti tehoton, mutta 110-125 µg annos 12 tunnin välein on tehokas lievän tai kohtalaisen astman hoidossa. Vakavassa astmassa tarvitaan 200/250 µg annosta joka 12 tunti. Inhaloitava kortikosteroidi on kalliimpi kuin suun kautta annettava, mikä voi estää flutikasonin käytön (Little 2011).

Suositus olisi aloittaa vakavan astman hoito suun kautta annettavalla prednisolonilla aloittaen annoksella 10 mg/kissa joka 24 h tai 5mg/kissa joka 12 tunti vähentäen annostusta viikoittain niin, että 5mg/kissa joka toinen päivä on saavutettu. Inhaloitava flutikasoni voidaan näin aloittaa niinä päivinä, kun potilas ei saa prednisolonia suun kautta. Inhaloitavan kortikosteroidin vaikutukset näkyvät vasta 1-2 viikon jälkeen, joten prednisolonin vierotus tapahtuu 2-3 viikon aikana flutikasonin ohella (Little 2011).

Lievän tai kohtalaisen astman hoito voidaan aloittaa pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Käytettäessä 250 µg flutikasonia ja 25 µg salbuterolia monet kissat ovat pärjänneet joka toisen päivän yhdestä suihkauksesta kaksi kertaa päivässä tapahtuvaan 2 suihkaukseen. On osoitettu hoidon olevan tehokasta, kun inhalointi on aloitettu korkealla annostuksella ja vähennetty 1-2 viikon jaksoissa pienimpään tehokkaaseen annostukseen.

2.8.2.1.1.1 Budesonidi

Budesonidin käyttöä inhalaationa on tutkittu kissojen kroonisen bronkiitin ja astman hoidossa. Sen käytön on todettu olevan hyvin siedettyä ja parantavan kliinisiä oireita sekä keuhopletysmografian parometreja. Sen on kuitenkin muiden glukokortikoidien tapaan todettu aiheuttavan hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin surkastumista, mutta muita glukokortikoidien sivuvaikutuksia ei tutkimuksessa havaittu (Galler ym. 2013).

Tutkimuksessa käytettiin annostusta 400 µg kahdesti päivässä ja sen koettiin olevan tehokas, vaikkakaan kaikki kliiniset oireet ja hengitysvaikeudet eivät poistuneet. Lisätutkimuksia kuitenkin tarvitaan sopivasta annoksesta, jotta välttyään mahdolliselta sivuvaikutukselta, mutta saadaan tarvittava teho (Galler ym. 2013).

2.8.2.2 Bronkodilataattorit

Bronkodilataattorien käyttö perustuu astmaan liittyvän palautuvan bronkokonstriktion hoitoon. Bronkodilataattorit voidaan jakaa kolmeen luokkaan, joita ovat beeta 2- reseptoriagonistit, metyyliksantiinit ja antikolinergit. Beeta-2 -reseptoriagonisteihin kuuluvat terbutaliini ja salbutamoli/albuteroli. Beeta-2- reseptoriagonistit ovat näistä kaikkein käytetyimmät. Metyyliksantiinijohdoksia ovat teofylliini, aminofylliini sekä propentofylliini (Little 2011).

2.8.2.2.1 Beeta 2- adrenoreseptoriagonistit

2.8.2.2.1.1 Terbutaliini

Terbutaliinia voidaan antaa suonensisäisesti, lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti annoksella 0,01 mg/kg hätätilanteissa ja ennen bronkoskopiaa tai/ja BAL näytteen ottoa. Terbutaliinia saa myös oraalisesti annosteltuna. Suun kautta terbutaliinia voidaan annostella 0,31-1,25mg 12 tunnin tai 0,1-0,2 mg/kg 8 tunnin välein (Hawkins 2009, Padrid 2009, Hibbert 2010).

Hengitysvaikeuksista kärsivälle potilaalle ei kuitenkaan saa antaa lääkkeitä suun kautta (Ruotsalainen-Röykkynen ja Rajamäki 2013). Terbutaliinia tulee käyttää varoen potilailla joilla on sydänsairaus, hypertyroidismi, hypertensio tai esiintyy kohtauksia. Terbutaliinin on todettu aiheuttavan takykardiaa (Little 2011) ja pitkäaikaiskäytössä myös hypokalemiaa (Ruotsalainen-Röykkynen ja Rajamäki 2013).

2.8.2.2.1.2 Salbutamoli eli albuteroli

Salbutamoli on beeta 2- adrenoreseptorin osittaisagonisti . Salbutamoli ja albuteroli ovat sama lääkeaine, mutta salbutamoli nimeä käytetään kansainvälisesti ja albuteroli on Yhdysvalloissa käytössä oleva nimi. Salbutamoli on kansainvälisesti saatavilla annos-inhalaattoreihin 100 µg/suihkaus ja albuteroli Yhdysvalloissa 90 µg/suihkaus (Little 2011).

Inhaloitava salbutamoli on raseeminen seos, joka koostuu aktiivisesta R-enantiomeerista ja inaktiivisesta S –enantiomeerista. R- enantiomeerilla on keuhkoputkia avaava vaikutus ja S- enantiomeeri taas aiheuttaa bronkospasmia ja on pro-inflammatorinen (Reinero ym. 2009b). Salbutamolin on todettu olevan tehokas akuutin hengenahdistuksen hoitoon kotonakin. Pitkäaikaiskäyttöön se ei kuitenkaan sovellu, sillä S-enantiomeerin on todettu kertyvän keuhkokudokseen (Dhand ym. 1999) . Inaktiivisen S-enantiomeerin on myös kroonisessa käytössä todettu pahentavan tulehdustilaa niin ihmisillä (Handley 1999, Jacobson ym. 2003, Nowak ym. 2006) kuin kissoillakin (Reinero ym. 2009b). Mikäli siis mahdollista, tulisi käyttää vain aktiivista R-enantiomeeriä sisältävää salbutamolia. Tarvittaessa salbutamolia käytetään kerran päivässä ja se annostellaan ennen flutikasonia. Salbutamolin annos on 25µg pitkäaikaiskäytössä yhdistettynä flutikasonihoitoon ja 100 µg hengenahdistuksessa (Little 2011).

Ihmisillä on havaittu merkittävä bronkodilataatio 5-15 min aikana salbutamolin otosta ja vaikutus kestää 3-4 tuntia (Easton ym. 1986). Kissoilla on saatu samoja tuloksia käytettäessä salmeterolia, joka on pidempivaikutteinen beeta 2-reseptoriagonisti. Salmeteroli ei ole yhtä tehokas kuin salbutamoli, mutta sen vaikutus kestää 24 tuntia (Leemans ym. 2009).

Salbutamolia tulee käyttää varoen potilailla joilla on sydänsairaus, hypertyroidismi, hypertensio tai kohtauksia (Little 2011).

2.8.2.2.2 Metyyliksantiinijohdokset

Metyyliksantiinit eivät ole yhtä tehokkaita kuin beeta 2-reseptoriagonistit ja ne ovat jäämässä pois käytöstä ihmispuolellakin. Nykykäsityksen mukaan teofylliiniä ja aminofylliiniä ei suositella rutiininomaiseen käyttöön, mutta propentofylliini on vaikuttanut kuitenkin lupaavalta (Little 2011).

2.8.2.2.1 Teofylliini

Teofylliinillä on osoitettu olevan anti-inflammatorisia vaikutuksia ihmisellä. Sitä on saatavilla lyhyt- ja pitkävaikutteisena valmisteena. Teofylliinillä on pieni turvallisuusmarginaali ja sillä on merkittäviä yhteisvaikutuksia mm. fluorokinolonien kanssa. Teofylliinin haittavaikutuksia ovat mahasuolikanavan oireet, altistuminen rytmihäiriöille ja keskushermostoa stimuloiva vaikutus (Hawkins 2009). Pitkävaikutteista teofylliinivalmistetta voidaan antaa suun kautta annoksella 10mg/kg 2-3 kertaa vuorokaudessa (Ettinger 2010) tai 10-25mg/kg kerran vuorokaudessa (Hawkins 2009, Ettinger 2010, Hibbert 2010). Lyhytvaikutteiselle valmisteelle annossuositus on 4 mg/kg 2 kertaa päivässä (Hawkins 2009).

2.8.2.2.2 Aminofylliini

Aminofylliini on fosforiesteri-inhibiittori, koska se inhiboi kilpailevasti fosforiesteri-inhibiittorin toimintaa ja näin ollen nostaa cAMP:n pitoisuuksia, mikä puolestaan lisää endogeenisen adrenaliinin vapautumista. Nousseet cAMP pitoisuudet myös inhiboivat histamiinin ja anafylaxiaan hitaasti reagoivien aineiden SRS-A:n eli Slow-reacting substances of anaphylaxis vapautumista. Aminofylliini rentouttaa suoraan myös keuhkoputkien ja keuhkoverisuonten sileää lihaksistoa (Plumb 2008). Aminofylliinille annokseksi on saatu 5-6 mg/kg 12 tunnin välein suun kautta (Padrid 2010). Aminofylliinillä on kapea terapeutinen indeksi ja sen käytöstä aiheutuu usein sivuvaikutuksia, kuten keskushermoston stimulaatio ja mahasuolikanavan ärsytys (Plumb 2005).

2.8.2.2.3 Propentofylliini

Propentofylliinin keuhkoja laajentava vaikutus on samanlainen kuin teofylliinillä (Kindler 1997). Koirilla propentofylliinin terapeutinen indeksi on laaja ja sillä ei ole havaittu sivuvaikutuksia viisinkertaisilla tutkituilla annoksilla (Kindler 1997). Kissoille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa propentofylliini yhdistettynä prednisolonihoitoon paransi röntgenkuvia ja kliinistä kuvaa enemmän kuin lääkittäessä prednisolonilla yksinään (Stursberg ym 2010).

2.8.2.3 Siklosporiini

Siklosporiinilla on voimakkaat immunosuppressiiviset vaikutukset. Sen teho on osoitettu koekissoilla astman myöhäisvaiheen hoidossa (Mitchell ym. 1998). Spontaanin astman hoidossa sen tehoa ei ole vielä tutkittu. Siklosporiinin käyttö katsotaan tarpeelliseksi vasta jos kortikosteroideista ja bronkodilataattoreista ei ole riittävää apua oireiden hallinnassa (Reinero 2009a).

Siklosporiinin on osoitettu vähentävän hengitysteiden eosinofiilien määrää ja hengitysteiden ylireagoimista koekissoilla (Padrid ym. 1996). Siklosporiini hoitoa on kokeiltu sydänsairaalle ja diabetes mellitusta sairastavalle kissalle kortisonihoidon kontraindikaation vuoksi ja sen osoitettiin BAL-näytteen avulla toimivan, eli vähentävän eosinofiilien määrää hengitysteissä (Nafe ja Stacey 2015). Siklosporiinilla on myös haittavaikutuksia, joista tunnetuimpia ovat mm. oksentelu, ripuli ja laihtuminen (Heinrich ym. 2011).

2.8.2.4 Mesenkymaalinen kantasoluhoito

Mesenkymaalista kantasoluhoitoa suonensisäisesti on myös tutkittu astman hoitomuotona. Akuutin astman indusoimilla koerotilla se on antanut lupaavia tuloksia laskien T2 –solujen indusoimien sytokiinin tuotantoa ja edistään immunotoleranssia lisäämällä T regulatory solujen määrää ja edelleen sytokiinin kuten IL-10 määrää. Mesenkymaalisen kantasoluterapian on todettu myös vähentävän astman kliinistä oirekuvaa vähentäen hengitysteiden eosinofiilista tulehdusta, hengitysteiden ylireaktiivisuutta ja uudelleenmuovautumista (Park ym. 2010, Kavanagh ja Mahon 2011).

Hoidon tehoa on tutkittu myös koekissoilla, joille indusoiitiin krooninen astma.

Tutkimuksessa ei havaittu eosinofiilisen tulehduksen vähenemistä tai hengitysteiden ylireaktiivisuuden vähentymistä, mutta hengitysteiden uudelleenmuovautumisen, eli keuhkojen ohenemisen ja keuhkoputkien seinämien paksuuden vähenemisestä saatiin viitteitä (Trzil ym. 2014a).

Vuonna 2016 pilottitutkimuksessa koekissoilla kuitenkin saatiin viitteitä että mesenkymaalinen kantasoluhoido vähensi hengitysteiden tulehdustilaa, hyperresponsiivisuutta ja uudelleenmuovautumista. Lisätutkimuksia kuitenkin vaaditaan mesenkymaalisten kantasolujen tehosta astman hoidossa (Trzil ym. 2016).

2.8.2.5 N-asetyylikysteiini

N-asetyylikysteiini (NAC) on mukolyyttilinen ja antiosidantti, jonka on ihmisellä todettu hillitsevän liman liikaeritystä. Kissoilla on havaittu bronkospasmin lisäksi myös muita haittavaikutuksia, joten sen käyttö ei ole perusteltua kissoilla (Reinero ym. 2011a).

2.8.3 Inhalaattorin käyttö

Lääkityksen onnistumiselle on tärkeää, että omistaja koulutetaan käyttämään inhalaattoria oikein. Kissoille on käytössä mm. Aerokat- merkinen annosinhalaattori. Annosinhalaattori edellyttää potilaan hidasta ja syvää hengitystä. Tällainen sisäänhengitys ei onnistu eläimillä, joten apuna täytyy käyttää naamamaskia ja välikappaleita. Välikappale vähentää lääkkeen sakkautumista suunieluun. Välikappaleen ja naamamaskin tulee olla oikean kokoisia.

Lääkityksen toimittaminen annosinhalaattorista edellyttää ensin inhalaattorin ravistusta, jotta kanisterin sisäinen läppä avautuu ja on siten liitettävissä välikappaleeseen. Mikäli välikappaleessa ei ole läppää, välikappale ja maski tulee laittaa kissan naamalle ennen kuin inhalaattori on käynnistetty. Omistajan tulee varmistua että kissa hengittää 7-10 kertaa, jolloin lääke tulee inhaloiduksi. Aerokat annosinhalaattorissa on indikaattori läppä, jonka avulla omistajan on helppo seurata milloin kissa hengittää. Mikäli kissa lääkitään sekä kortikosteroidilla että bronkodilataattorilla, tulee bronkodilataattori annostella ensin ja kortikosteroidi 5-10 minuuttia myöhemmin. Omistajan tulee huolehtia laitteen kunnosta ja puhdistuksesta valmistajan ohjeen mukaan (Little 2011). Kuvassa 1 esitetään annosinhalaattorin oikeaoppinen käyttö.



Kuva 1. Annosinhalaattorin käyttö. Kissan naama painetaan tiiviisti maskia vasten siten, että lääkepullo on pystyssä. Kuva M. Rajamäki

2.8.4 Ei-lääkinnällinen hoito

2.8.4.1 Ympäristön saneeraus

Ympäristön saneeraus kuuluu astman hoitokäytäntöihin. Allergisoivat tekijät ympäristöstä tulisi poistaa. Allergeeneina voivat toimia esimerkiksi tupakansavu, ilmanraikastimet tai pölyävä kissanhiekka. Sisäilmaa tulisi parantaa ilmastointilaitteen tiheämmällä suodatinten vaihtovälillä, ilmanpuhdistimen ja talvella ilmankostuttimen käytöllä. Ympäristötekijöiden parantava vaikutus tulee yleensä näkyviin 1-2 viikon kuluttua (Hawkins 2009).

2.8.4.2 Omega- 3- rasvahapot

Omega- 3- rasvahapoilla näyttäisi olevan astmaa hillitseviä vaikutuksia. Kokeellisesti astmaa sairastavilla kissoilla on osoitettu, että omega- 3- rasvahapot ja flavanoideihin kuuluva luteoliini vähentävät ilmasteiden supistumisherkkyyttä. Lisäksi todettiin että tulehdusta hillitsevän lipoksiinin pitoisuus lisääntyi keuhkoputkissa (Leemans ym. 2010a). Kuitenkin itse tulehdus ei vähentynyt merkittävästi verrokkiryhmään verrattuna. Tulevaisuudessa tarvitaan lisää tutkimuksia voisiko esim. glukokortikoidien annosta pienentää käytettäessä kyseisiä lisäravinteita (Reinero 2011a).

2.8.4.3 Allergeenispesifinen immunoterapia

Allergeenispesifisen immunoterapian (ASIT) tarkoituksena on herkistää potilas allergeenille. Tästä lyhennetty muoto on Rush immunotherapy eli RIT. Siinä annetaan nopeasti nousevia annoksia herkistävää allergeenia. Tätä on testattu koekissoilla, joille annettiin allergeenia vaihdellen nivelväliin ja ihonalaisesti. Koekissoilla havaittiin merkittävä eosinofiilisen tulehduksen lasku, mutta myös vakavia sivuvaikutuksia (Reinero ym. 2006a).

Suurin haaste ASITin käyttöön lemmikkikissojen hoitomuotona liittyy nimenomaan spesifisen allergeenin löytämiseen. Lemmikkikissoilla allergeenin esiintyminen voi olla hyvinkin kausittaista ja allergeenin löytämistä hankaloittaa myös jos oireita lievittävä hoito on jo jouduttu aloittamaan (Reinero 2011b). Lisäksi vaikka allergeenispesifinen igE saataisiinkin identifioitua, se ei välttämättä tarkoita juuri tämän allergeenin aiheuttavan astmaa (Reinero 2011a).

Kokeellisesti on verrattu ihonsisäisen ja seerumin allergeenispesifisen igE määrittystä käyttämällä ELISA –menetelmää (Lee-Fowler ym. 2009b). Tulokset osoittivat, että ihonsisäinen allergeenispesifisen igE:n määrittäminen olisi parempi vaihtoehto ASIT:aan. Allergeenispesifisen igE:n määrittämiseen tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia, jos ASIT on potentiaalinen tulevaisuuden hoitomuoto.

2.9 Ennuste ja hoidon seuranta

Ennuste on hyvä suurimmalla osalla kissoista, jollei palautumattomia vaurioita hengitysteissä ole tapahtunut. Sairaudesta täysin parantuminen on epätodennäköistä ja suurin osa kissoista tarvitsee säännöllistä lääkitystä. Kortikosteroidilääkitys pidetään alimpana mahdollisena, jolloin oireita ei esiinny (Ruotsalainen-Röykkynen ja Rajamäki 2013). Kissat joilla esiintyy vakavia ja akuutteja kohtauksia ovat suurimmassa riskissä äkkikuolemille (Nelson ja Couto 2014).

Omistajan kanssa tulisi keskustella mahdollisista astman laukaisevista ja ylläpitävistä tekijöistä ympäristössä ja pyrkiä poistamaan tai ainakin vähentämään niitä. Lisäksi olennaista on sekä kissalle että omistajalle sopiva hoitomuoto. Veren glukoosia olisi hyvä kontrolloida pitkäaikaisen kortisonihoidon vuoksi ja mikäli oireilu lisääntyy tai pahenee, tulisi ottaa keuhkoröntgenkuvat tilanteen kartoittamiseksi (Little 2011)

3 POHDINTA

Kissan astmaan liittyvät viimeisimmät tutkimukset kohdistuvat pitkälti uusien lääkkeiden käyttöön ja diagnostiikan helpottamiseen. Kortikosteroidit ja bronkodilataattorit ovat pitkään olleet tehokas ja riittävä hoito, mutta niillä on ei-toivottuja sivuvaikutuksia ja jotkin kissat tulevat hoidoille resistentteiksi. Lisäksi niitä tulee käyttää varoen diabeetikoilla ja sydänpotilailla.

Astman hoitoon käytettävistä lääkkeistä mesenkymaaliset kantasolut vaikuttavat potentiaalisilta. Niitä on ensin tutkittu rotilla ja sittemmin koekissoilla. Nämä lääkkeet ovat haluttu tutkimuskohde, koska niiden käytöllä on saatu viitteitä sairauden etenemisen eli hengitysteiden uudelleen muovautumisen pysäyttämisestä.

Astman tutkiminen pohjautuu pitkälti koekissojen käyttöön, joille on indusoitu astma Bermuda ruohon, *Ascaris Suumin* tai pölypunkin avulla. Tutkimuksia tulisi tehdä mielestäni enemmän kliinisesti sairailta kissoilla. Ymmärrän kyllä että se on vaikeaa, koska astman diagnosointi on hankalaa, kallista ja sisältää riskinsä (kuten BAL näytteen otto). Ihmisten hengitysteiden tutkimiseen käytetyt keinot eivät sovellu hyvin kissojen hengitysteiden tutkimiseen, joten ei ihmeikään että tutkimuksia tehdään nyt kovasti vaihtoehtoisten menetelmien, kuten biomarkkereiden löytämisestä esim. uloshengitetystä ilmasta.

Astman ajatellaan olevan lähtökohtaisesti allergian indusoima tulehduksellinen keuhkojen sairaus, jolle on tyypillistä episodeina esiintyvät astmakohtaukset, jotka aiheutuvat usein allergeenien aikaansaamasta bronkokonstriktiosta. Allergeenien löytäminen ja poistaminen kissan elinympäristöstä on usein haastavaa.

Astma voi olla myös hyvin piilevä sairaus. Astmakohtauksia voi tulla hyvin harvoin, ne ovat lieviä tai jäävät omistajalta näkemättä. Kissa voi tulla vastaanotolle muun syyn vuoksi, kuten rutiininomaisen leikkaustoimenpiteen vuoksi ja kliininen yleistutkimus ei välttämättä paljasta mitään astmaan viittaavaa. Tällöin kissan anestesian riskit voivat huomaamatta olla normaalia suuremmat. Esimerkiksi intubointi lisää riskiä bronkospasmeille. Astmakissan anestesiassa kuitenkin stressin välttäminen on tärkeintä ja se korostuu ennen rauhoitusta ja heräämisen yhteydessä.

Ymmärtääkseni klinikoilla ei ole välttämättä bronkodilataattoria astman ensihoitoon saatavilla. Se pitäisi mielestäni löytyä joka klinikalta, sillä hoidon teho nähdään nopeasti ja diagnoosiin pääsy helpottuu, koska bronkokonstriktio esiintyy pääsääntöisesti vain astmassa eikä kroonisessa bronkiitissa. Lääkkeenannolle on myös valmisteesta riippuen monenlaisia antoreittejä. Kissan olonkin pitäisi ainakin teoriassa helpottua nopeammin, kun annetaan ensin ensisijaisesti bronkodilataattoria yleensä astman ensihoitona käytetyn kortikosteroidin sijaan.

Tulevaisuudessa astma tulee todennäköisesti olemaan kissoilla entistä yleisempää. Ihmisten halukkuus hoitaa ja tutkia kissojaan voidaan ajatella myös yleistyvän entisestään.

Eläinlääketieteessä pitää olla valmiina vastaamaan näihin tarpeisiin oikeiden diagnostisten keinojen sekä lääkevaihtoehtojen turvin. Uskon ja toivon, että tutkimus jatkossa painottuu astman parantavan hoidon puolelle, kuten mesenkymaalisten kantasolujen käyttöön ja allergeenispesifiseen immunoterapiaan.

4 LÄHTEET

- Adamama-Moraitou KK, Patsikas MN, Koutinas AF: Feline lower airway disease: a retrospective study of 22 naturally occurring cases from Greece, *J Feline Med Surg* 2004, 6:227.
- Allerton FJ, Leemans J, Tual C, et al. Correlation of bronchoalveolar eosinophilic percentage with airway responsiveness in cats with chronic bronchial disease. *J Small Anim Pract* 2013, 54: 258–264.
- Ballegeer EA, Forrest LJ, Stepien RL: Radiographic appearance of bronchoalveolar carcinoma in nine cats, *Vet Radiol Ultrasound* 2002, 43:267
- Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *Eur Respir Mon* 2003, 23: 84–113.
- Bernhard C, Masseau I, Dodam J, Outi H, Krumme S, Bishop K, Graham A and Reinero C. Effects of positive end-expiratory pressure and 30% inspired oxygen on pulmonary mechanics and atelectasis in cats undergoing non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2017, Vol. 19(6) 665–671.
- Barr F, Gruffydd-Jones TJ, Brown PJ et al: Primary lung tumours in the cat, *J Small Anim Pract* 1987, 28:1115
- Barrs VR, Martin P, Beatty JA: Antemortem diagnosis and treatment of toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy, *Aust Vet J* 2006, 84:30.
- Bremerich DH. Anesthesia in bronchial asthma [in German]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000, 35:545–558.
- Burburan SM, Xisto DG, Rocco PR. Anesthetic management in asthma. *Minerva Anestesiol* 2007, 73:357–365.
- Busse, W. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (Bethesda, MD, US Department of Health and Human Services; NHLBI) 2007, pp. 1–153.
- Chalifoux A, Morin M, Lemieux R: Lipid pneumonia and severe pulmonary emphysema in a Persian cat, *Feline Pract* 1987, 17:6.
- Chandler JC, Lappin MR: Mycoplasmal respiratory infections in small animals: 17 Cases (1988-1999), *J Am Anim Hosp Assoc* 2002, 38:111.
- Chang C-H, Dodam J-R, Cohn L.A, Reinero C.R. Comparison of direct and indirect bronchoprovocation testing using ventilator-acquired pulmonary mechanics in healthy cats and cats with experimental allergic asthma. *The Veterinary Journal* 2013, 198: 444–449.

Cockcroft, D.W., Davis, B.E. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006, 118, 551–559, quiz 560–551.

Cockcroft, D.W. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *2010 Chest* 138, 18–24.

Cohn LA, Norris CR, Hawkins EC et al: Identification and characterization of an idiopathic pulmonary fibrosis-like condition in cats, *J Vet Intern Med* 2004, 18:632.

Cohn LA, DeClue AE, Cohen RL et al: Effects of fluticasone propionate dosage in an experimental model of feline asthma, *J Feline Med Surg* 2010, 12:91.

Cooper ES, Schober KE, Drost WT. Severe bronchoconstriction after bronchoalveolar lavage in a dog with eosinophilic airway disease. *J Am Vet Med Assoc* 2005, 227:1257–1262.

Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL: Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats, *J Small Anim Pract* 1995, 36:481.

Crimi, E., Spanevello, A., Neri, M., Ind, P.W., Rossi, G.A., Brusasco, V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 1998, 157:4–9.

Crisp MS, Birchard SJ, Lawrence AE et al: Pulmonary abscess caused by a *Mycoplasma* sp in a cat, *J Am Vet Med Assoc* 1987, 191:340.

DeBerry JD, Norris CR, Samii VF et al: Correlation between fineneedle aspiration cytopathology and histopathology of the lung in dogs and cats, *J Am Anim Hosp Assoc* 2002, 38:327.

Dehard S, Bernaerts F, Peeters D et al: Comparison of bronchoalveolar lavage cytospins and smears in dogs and cats, *J Am Anim Hosp Assoc* 2008, 44:285.

Delclaux, C., Delacourt, C., D'Ortho, M.P., Boyer, V., Lafuma, C., Harf, A. Role of gelatinase B and elastase in human polymorphonuclear neutrophil migration across basement membrane. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1996, 14 :288–295.

Demedts, I.K., Brusselle, G.G., Bracke, K.R., Vermaelen, K.Y., Pauwels, R.A. Matrix metalloproteinases in asthma and COPD. *Current Opinion in Pharmacology* 2005, 5: 257–263.

Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala C, ym. Case scenario: bronchospasm during anesthetic induction. *Anesthesiology* 2011, 114:1200–1210.

Dhand R, Goode M, Reid R, ym. Preferential pulmonary retention of (S)-albuterol after inhalation of racemic albuterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160(4):1136–41.

Dubey JP, Lappin MR: Toxoplasmosis and neosporosis. In Greene CE, editor: Infectious diseases of the dog and cat, ed 3, St Louis, 2006, Saunders Elsevier, p 754.

Duggan M and Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005, 102: 838–854.

Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA et al. Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med* 1996, 10:385.

Easton PA, Jadue C, Dhingra S, ym. A Comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *New Engl J Med* 1986, 315:735.

ESCCAP, European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. Endoparasites. Saatavilla: <https://www.esccap.org/parasites/Endoparasites/1/#p17>. Haettu 31.3.2019

Ettinger SJ. Diseases of the trachea and upper airways. Kirjassa: Ettinger SJ, Feldman EC, toim. Textbook of veterinary internal medicine. 7. painos. St. Louis:Saunders; 2010, 1066–87.

Fimea. Erityislupavalmisteet eläinlajeittain.

<https://www.fimea.fi/documents/Erityislupavalmisteet> eläinlajeittain, haettu 03.12.2018, päivitetty 31.03.2018.

Fondati A, Carreras E, Fondevila MD ym. Characterization of biological activities of feline eosinophil granule proteins. *Am J Vet Res* 2004, 65:957.

Foster SF, Barrs VR, Martin P, ym. Pneumonia associated with *Mycoplasma* spp in three cats. *Aust Vet J* 1998, 76: 460.

Foster SF, Martin P, Allan GS, ym. Lower respiratory tract infections in cats: 21 cases (1995-2000) *J Feline Med Surg* 2004a, 6: 167.

Foster SF, Martin P, Braddock JA et al: A retrospective analysis of feline bronchoalveolar lavage cytology and microbiology (1995-2000), *J Feline Med Surg* 2004b, 6:189.

Foster SF, Allan GS, Martin P ym. Twenty-five cases of feline bronchial disease (1995-2000). *J Feline Med Surg* 2004c, 6:181.

Fulcher YG , Fotso M, Chang C-H, Rindt H, Reinero CR , Van Doren SR. Noninvasive Recognition and Biomarkers of Early Allergic Asthma in Cats Using Multivariate Statistical Analysis of NMR Spectra of Exhaled Breath Condensate. 2016, PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.

Gadbois J, d'Anjou MA, Dunn M ym. Radiographic abnormalities in cats with feline bronchial disease and intra- and interobserver variability in radiographic interpretation: 40 cases (1999-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2009, 234:367.

Galler A, Shibly S, Bilek A and Hirt R.A. Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis). *Journal of Small Animal Practice* 2013, 54: 531–536

Groeben H. Strategies in the patient with compromised respiratory function. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004, 18:579–594.

Grubb T, Greene S. Anesthesia for patients with respiratory disease and/or airway compromise. In: Grimm K, Tranquilli W, Lamont L, eds. *Essentials of small animal anesthesia and analgesia*. 2nd ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell 2011, 387–411.

Hahn KA, McEntee MF: Primary lung tumors in cats: 86 cases (1979-1994), *J Am Vet Med Assoc* 1997, 211:1257.

Halliwell, R. Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based onupon results of in vitro testing for allergen-specific immunoglobulin E. *Journalof the American Animal Hospital Association* 1997, 33, 282–288.

Hamid, Q., and M. Tulic. Immunobiology of asthma. *Annual Review of Physiology* 2009, 71: 489–507.

Handley D: The asthma-like pharmacology and toxicology of (S)-isomers of beta agonists, *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104:S69.

Hawkins EC, DeNicola DB, Kuehn NF. Bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary disease in the dog and cat. *J Vet Intern Med* 1990, 4:267.

Hawkins EC. Disorders of the trachea and bronchi. Kirjassa: Nelson RW, CoutoCG, toim. *Small animal internal medicine*.4. painos. St Louis: Elsevier 2009, 285–301.

Hedenstierna G. Alveolar collapse and closure of airways: regular effects of anaesthesia. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003, 23: 123–129.

Hedenstierna G and Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010, 24: 157–169.

Heinrich NA, McKeever PJ, Eisenschenk MC. Adverse events in 50 cats with allergic dermatitis receiving ciclosporin. *Vet Dermatol* 2011, 22: 511–520.

Hibbert, A. Therapy for feline asthma. Konferenssiesitys: Feline Symposium of European Society of Feline Medicine,7.4.2010; Birmingham, Englanti.

Hirt RA, Galler A, Shibly S, ym. Airway hyperresponsiveness to adenosine 50-monophosphate in feline chronic inflammatory lower airway disease. *Vet J* 2011,187.

Hoffman AM, Dhupa N, CJmettf L: Airway reactivity measured in healthy cats using barometric whole-body plethysmography *Am J Vet Res* in press, 1999.

Jacobsen EA, Ochkur SI, Lee NA, Lee JJ. Eosinophils and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007, 7: 18–26.

Jacobson GA, Chong FV, Wood-Baker R: (R,S)-salbutamol plasma concentrations in severe asthma, *J Clin Pharm Ther* 2003, 28:235.

Jagoda A, Shepherd SM, Spevitz A, ym. Refractory asthma, part 1: epidemiology, pathophysiology, pharmacologic interventions. *Ann Emerg Med* 1997, 29: 262–274.

Johnson LR: Bronchial disease. In August JR, editor: *Consultations in feline internal medicine*, ed 5, St Louis, 2006, Elsevier Saunders, s. 361.

Johnson LR, Drazenovich TL: Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in 68 cats (2001–2006), *J Vet Intern Med* 2007, 21:219.

Johnson LR, Vernau W. Bronchoscopic Findings in 48 Cats with Spontaneous Lower Respiratory Tract Disease (2002–2009). *J Vet intern Med* 2011, 25:236–243.

Kavanagh H, Mahon BP. Allogeneic mesenchymal stem cells prevent allergic airway inflammation by inducing murine regulatory T cells. *Allergy* 2011, 66:523–31.

Kawai, T., and S. Akira. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on toll-like receptors. *Nature Immunology* 2010, 11: 373–384.

Kim MA, Shin YS, Phamle D, Park HS. Adult asthma biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014, 14(1):49–54.

Kindler S. Considerations of the use of propentofylline in respiratory diseases.(Überlegungen zum Einsatz von Propentofyllin bei Atemwegserkrankungen). *Vetimpulse* 1997, :1-2.

King LG. Understanding feline asthma. *Konferenzsiesitysten kokoelmasa: North American Veterinary Conference; 17.– 21.1.2009; Orlando, 2009; 1434–5.*

Kirschvink N, Marlin D, Delvaux F, ym. Collection of exhaled breath condensate and analysis of hydrogen peroxide as a potential marker of lower airway inflammation in cats *Vet J* 2005a, 169: 385.

Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F et al: Bronchodilators in bronchoscopy-induced airflow limitation in allergen-sensitized cats, *J Vet Intern Med* 2005b, 19:161.

Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F ym. Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis, *J Feline Med Surg* 2006, 8:45.

Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F ym. Functional, inflammatory and morphological characterisation of a cat model of allergic airway inflammation, *Vet J* 2007a, 174:541.

Kirschvink, N., Leemans, J., Delvaux, F. ym. Non-invasive assessment of airway responsiveness in healthy and allergen-sensitised cats by use of barometric whole body plethysmography. *Veterinary Journal* 2007b, 173: 343-352.

Kirschvink N, Leemans J. Feline allergic asthma and experimental models: The sky is the limit. *The Veterinary Journal* 2011, 190(1):9-10.

Kumeta Y, Hattori A, Minura M, ym. A survey of perioperative bronchospasm in 105 patients with reactive airway disease. *Masui* 1995,44: 396–401.

Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE, Spinka CM, Ellebracht RD, Reinero CR. Comparison of intradermal skin testing (IDST) and serum allergen-specific IgE determination in an experimental model of feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol.* 2009, 132:46–52.

Leemans, J., Kirschvink, N., Billen, F., Clercx, C., Gustin, P. Effects of age and *Ascaris suum* aerosol exposure on the pro- and antigelatinolytic activity in serum and airways of cats. In: *Proceedings of The 17th Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine, Companion Animals, Budapest, Hungary 2007*: 236.

Leemans J, Kirschvink N, Bernaerts F, ym. A pilot study comparing the antispasmodic effects of inhaled salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide using different aerosol devices on muscarinic bronchoconstriction in healthy cats. *Vet J* 2009, 180:236.

Leemans J, Cambier C, Chandler T, Billen F, Clercx C, Kirchvink N ym. Prophylactic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and luteolin on airway hyperresponsiveness and inflammation in cats with experimentally induced asthma. *Vet J.* 2010a, 184:111–4.

Leemans J, Kirchvink N, Clercx C, Cambier C, Gustin P. Functional response to inhaled salbutamol and/or ipratropium bromide in *Ascaris suum* sensitised cats with allergen-induced bronchospasms. *Vet J.* 2010b,186:76–83.

Little S. *The Cat: Clinical medicine and management.* Elsevier Saunders, Ottawa, Ontario, Canada 2011.

Li HY, Meng J-X, Liu Z, Liu X-W, Huang Y-G ja Zhao J. Propofol Attenuates Airway Inflammation in a Mast Cell-Dependent Mouse Model of Allergic Asthma by Inhibiting the Toll-like Receptor 4/Reactive Oxygen Species/Nuclear Factor κ B Signaling Pathway. *Inflammation*, Vol. 41, No. 3, June 2018

Malik R, Love DN, Hunt GB et al: Pyothorax associated with a Mycoplasma species in a kitten, J Small Anim Pract 1991, 32:31.

McCarthy G, Quinn PJ: The development of lavage procedures for the upper and lower respiratory tract of the cat, Ir Vet J 1986, 40:6.

McCarthy GM, Quinn PJ: Bronchoalveolar lavage in the cat: cytological findings, Can J Vet Res 1989, 53:259.

McCarthy G, Quinn PJ: The development of lavage procedures for the upper and lower respiratory tract of the cat, Irish Vet J 40:6, 1986; Reinero CR: Bronchoalveolar lavage fluid collection using a blind technique, Clinician's Brief 2010, 8:58.

Mehlhaff CJ, Mooney S: Primary pulmonary neoplasia in the dog and cat, Vet Clin North Am Small Anim Pract 1985, 15:1061.

Meng, J., X. Xin, Z. Liu, H. Li, B. Huang, Y. Huang, and J. Zhao. Propofol inhibits T-helper cell type-2 differentiation by inducing apoptosis via activating gamma-aminobutyric acid receptor. The Journal of Surgical Research 2016, 206: 442–450.

Miles KG: A review of primary lung tumors in the dog and cat, Vet Radiol 1988, 29:122.

Mitchell RW, Cozzi P, Ndukwu IM, Spaethe S, Leff AR, Padrid PA. Differential effects of cyclosporine A after acute antigen challenge in sensitized cats in vivo and ex vivo. Brit J Pharmacol. 1998;123: 1198–204.

Moise NS, Wiedenkiller D, Yeager AE et al: Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980-1986), J Am Vet Med Assoc 1989, 194:1467.

Nafe LA, DeClue AE, Lee-Fowler TM et al: Evaluation of biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid for discrimination between asthma and chronic bronchitis in cats, Am J Vet Res 2010, 71: 583.

Nafe LA, DeClue AE, Reinero CR: Storage alters feline bronchoalveolar lavage fluid cytological analysis, J Feline Med Surg 2011, 13:94.

Nafe LA, Stacey BL. Treatment of feline asthma with ciclosporin in a cat with diabetes mellitus and congestive heart failure. Journal of Feline Medicine and Surgery 2015, Vol. 17(12) 1073–1076.

Nelson RW, Couto CG: Small animal internal medicine. 5. p. Elsevier, ST. Luis, Missouri, Canada 2014.

Norris CR, Griffey SM, Samii VF et al: Thoracic radiography, bronchoalveolar lavage cytopathology, and pulmonary parenchymal histopathology: a comparison of diagnostic results in 11 cats, J Am Anim Hosp Assoc 2002a, 38:337.

Norris CR, Griffey SM, Walsh P: Use of keyhole lung biopsy for diagnosis of interstitial lung diseases in dogs and cats: 13 cases (1998-2001), J Am Vet Med Assoc 2002b, 221:1453.

Nowak R, Emerman C, Hanrahan JP et al: A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults, Am J Emerg Med 2006, 24:259.

Näreaho A, Saari S, http://sic.fimea.fi/2_2012/matkailevan_koiran_loisriskit, Julkaistu 2012, Haettu 31.3.2019

Okada, S., Kita, H., George, T.J., Gleich, G.J., Leiferman, K.M. Migration of eosinophils through basement membrane components in vitro: role of matrix metalloproteinase-9. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 1997, 17:519–528.

O'Neill, L.A. Primer: Toll-like receptor signaling pathways—what do rheumatologists need to know? Nature Clinical Practice. Rheumatology 2008, 4: 319–327.

Padrid PA, Cozzi P and Leff AR. Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chronic antigen challenge in cats. Am J Respir Crit Care Med 1996, 154: 1812–1818.

Padrid P: Feline asthma. Diagnosis and treatment, Vet Clin North Am Small Anim Pract 2000, 30:1279.

Padrid P: Use of inhaled medications to treat respiratory diseases in dogs and cats, J Am Anim Hosp Assoc 2006, 42:165.

Padrid P. Chronic bronchitis and asthma in cats. Kirjassa: Bonagura J, Twedt D, toim. Kirk's current veterinary therapy XIV. Philadelphia: Saunders 2009, 650–8.

Padrid P: Asthma. In August JR, editor: Consultations in feline internal medicine, ed 6, St Louis, Elsevier Saunders 2010, s.447.

Paganin, F., Trussard, V., Seneterre, E., Chanez, P., Giron, J., Godard, P., Sénac, J. P., Michel, F. B. and Bousquet, J. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1992, 146: 1084–1087.

Park HK, Cho KS, Park HY, Shin DH, Kim YK, Jung JS, Park SK, Roh HJ. Adipose-derived stromal cells inhibit allergic airway inflammation in mice. Stem Cells Dev. 2010, 19:1811–8.

Pedersen CM, Thirstrup S, Nielsen-Kudsk JE: Smooth muscle relaxant effects of propofol and ketamine in isolated guinea-pig trachea, Eur J Pharmacol 1993, 238:75.

Peeters DE, McKiernan BC, Weisiger RM, Schaeffer DJ, Clercx C. Quantitative bacterial cultures and cytological examination of bronchoalveolar lavage specimens in dogs. *J Vet Intern Med*. 2000 Sep-Oct;14(5):534-41.

Perez TE, Tucker M, Grubb T, Greene S. Anesthesia Case of the Month. Inability to ventilate due to feline asthma exacerbated by general anesthesia and bronchoalveolar lavage. *J Am Vet Med Assoc* 2015, 247(6):605-9.

Plumb DC. *Veterinary Drug Handbook*. 5.p. Ames, IA: Blackwell Publishing Professional, 2005.

Plumb DC. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 6th ed. Ames, IA: Blackwell Publishing; 2008.

Plunkett SJ, toim. *Emergency procedures for the small animal veterinarian*. 2.painos. Saunders; 2001, 27–47.

Poitout F, Weiss DJ, Dubey JP: Lung aspirate from a cat with respiratory distress, *Vet Clin Pathol* 1998, 27:10.

Price, M.M., C.A. Oskeritzian, Y.T. Falanga, K.B. Harikumar, J.C. Allegood, S.E. Alvarez, D. Conrad, J.J. Ryan, S. Milstien, and S. Spiegel. A specific sphingosine kinase 1 inhibitor attenuates airway hyperresponsiveness and inflammation in a mast cell- dependent murine model of allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131: 501–511.

Prost, C. Treatment of feline asthma with allergen avoidance and specific immunotherapy: experience with 20 cats. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2008, 48, 409–413.

Randolph JF, Moise NS, Scarlett JM, ym. Prevalence of mycoplasmal and ureaplasma recovery from tracheobronchial lavages and of mycoplasmal recovery from pharyngeal swab specimens in cats with or without pulmonary disease *Am J Vet Res* 1993, 54: 897.

Reid, L. E., Dillon, A. R., Hathcock, J. T., Brown, L. A., Tillson, M. and Wooldridge, A. A. High-resolution computed tomography bronchial lumen to pulmonary artery diameter ratio in anesthetized ventilated cats with normal lungs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2012, 53: 34–37.

Reinero CR, Decile KC, Berghaus RD ym. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or Bermuda grass allergen, *Int Arch Allergy Immunol* 2004, 135:117.

Reinero CR, Byerly JR, Berghaus RD, Berghaus LJ, Schelegle ES, Hyde DM ym. Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Vet Immunol Immunopathol*. 2006a, 110:141–53.

Reinero CR, Brownlee L, Decile KC ym. Inhaled flunisolide suppresses the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, but has minimal systemic immune effects in healthy cats, *J Vet Intern Med* 2006b, 20:57.

Reinero CR. Feline asthma – an update on diagnosis and management. Konferenssiesitysten kokoelma: North American Veterinary Conference; 17.–21.1.2009; Orlando, 2009a, 1461–3.

Reinero CR, Delgado C, Spinka C, DeClue AE, Dhand R. Enantiomer-specific effects of albuterol on airway inflammation in healthy and asthmatic cats. *Int Arch Allergy Immunol* 2009b, 150:43–50.

Reinero CR, Lee-Fowler TM, Dodam JR, Cohn LA, DeClue AE, Guntur VP. Endotracheal nebulization of N-acetylcysteine increases airway resistance in cats with experimental asthma. *J Feline Med Surg*. 2011a, 13:69–73

Reinero CR. Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. Elsevier Ltd. *The Veterinary Journal* 2011b, 190: 28–33.

Rock P, Passannante A. Preoperative assessment. *Anesthesiol Clin North America* 2004,22:77–91.

Rosi, E., Ronchi, M.C., Grazzini, M., Duranti, R., Scano, G. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: Results of a factor analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999, 103: 232–237.

Rozanski EA and Hoffman AM. Pulmonary function testing in small animals. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999a, 14: 237–241.

Rozanski EA, Hoffman AM' Lung function and inhaled albuterol in cats with asthma. *Proceedings of the 17 th Annual Veterinary Medical Forum*, 1999b, 725.

Ruotsalainen-Röykkönen, Rajamäki M. Kissan Astma -kirjallisuuskatsaus. *Suom Eläinlääkäril* 2013, 119,7 :407-414.

Saari S, Elinympäristönä kissa – suomalaisen kissan loistartunnat

Sardinas JC, Chastain CB, Collins BK et al: *Toxoplasma pneumonia* in a cat with incongruous serological test results, *J Small Anim Pract* 1994, 35:104.

Schuliga, M. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease. *Biomolecules* 2015, 5: 1266–1283.

Snyder L.B, Johnson R.A. Canine and feline anesthesia and co-existing disease. Wiley Blackwell, Englanti 2015.

Sparkes AH, Mardell EJ, Deaton C, ym. Exhaled breath condensate (EBC) collection in cats—description of a non-invasive technique to investigate airway disease. *J Feline Med Surg* 2004, 6: 335.

Stursberg U, Zenker I, Hecht S, ym. Use of propentofylline in feline bronchial disease: prospective, randomized, positive-controlled study. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010, 46: 318

Sungjun W, Sookyung Y, Jeosoon L, Mikyung L, Mincheol C and Junghee Y. High resolution computed tomographic evaluation of bronchial wall thickness in healthy and clinically asthmatic cats. *J. Vet. Med. Sci* 2017, 79(3): 567–571.

Tams TR: Aspiration pneumonia and complications of inhalation of smoke and toxic gases, *Vet Clin North Am Small Animal Pract* 1985, 15:971.

Tizzard IR. *Veterinary immunology: an introduction*. 6th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

Trow AV, Rozanski EA, Tidwell AS: Primary mycoplasma pneumonia associated with reversible respiratory failure in a cat, *J Feline Med Surg* 2008, 10:398.

Trzil JE, Masseau I, Webb TL, Chang C, Dodam JR, Cohn LA, Liu H, Quimby JM, Dow SW, and Reinero CR. Long term evaluation of mesenchymal stem cell therapy in a feline model of chronic allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2014a, 12: 1546–1557.

Trzil JE ja Reinero CR. Update on Feline Asthma. *Vet Clin Small Anim* 2014b, 44: 91–105.

Trzil JE, Masseau I, Webb TL, Chang CH, Dodam JR, Liu H, Quimby JM, Dow SW, Reinero CR. Intravenous adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for the treatment of feline asthma: a pilot study. *J Feline Med Surg* 2016, 12:981-990.

Tusman G and Bohm SH. Prevention and reversal of lung collapse during the intra-operative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010, 24: 183–197.

Venema CM, Patterson CC: Feline asthma: What’s new and where might clinical practice be heading? *J Feline Med Surg* 2010, 12:681.

Wahba RW. Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth* 1991, 38: 384–400.

Williams K, Malarkey D, Cohn L et al: Identification of spontaneous feline idiopathic pulmonary fibrosis, *Chest* 2004, 125:2278.

Wu RS, Wu KC, Sum DC, et al. Comparative effects of thiopentone and propofol on respiratory resistance after tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1996,77: 735–738.

Zuo, L., K. Lucas, C.A. Fortuna, C.C. Chuang, and T.M. Best. Molecular regulation of toll-like receptors in asthma and COPD. *Frontiers in Physiology* 2015, 6: 312.

